

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

**Evaluierung von Vorhersageparametern zum Vorhandensein
eines Residualtumors im Rahmen einer transurethralen
Nachresektion der Harnblase bei nicht muskelinvasiven
Urothelkarzinomen - Ergebnisse einer universitären
Ausbildungsklinik**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jeremias Hartinger aus Speyer

Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
12.12.2012.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. A. Hegele

1. Korreferent: Prof. Dr. U. Koehler

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Inzidenz	2
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.3 Histologische Einteilung.....	5
1.4 Ökonomische Aspekte	6
1.5 Klassifikation und histologischer Differenzierungsgrad	7
1.6 Klinik und Diagnostik.....	10
1.7 Therapie, Prognose und Prophylaxe.....	13
1.7.1 oberflächliches Stadium	13
1.7.2 Instillationstherapie.....	14
1.7.2.1 topische Chemotherapie	14
1.7.2.2 topische Immuntherapie.....	15
1.7.3 Risikostratifizierung	16
1.7.4 muskelinvasives Stadium	19
1.7.5 metastasiertes Stadium.....	20
1.7.6 neoadjuvante und adjuvante Therapie	21
1.8 Indikation zur Nachresektion.....	22
2. Ziel der Arbeit.....	24
3. Material und Methoden.....	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Patienten.....	26
4.2 Ergebnis der primären TUR-B	28
4.2.1 Gesamtergebnis.....	28
4.2.2 Ergebnis der Urothelkarzinome.....	30
4.2.2.1 Tumorklassifikation aller Urothelkarzinome	30
4.2.2.2 Histologischer Differenzierungsgrad aller Urothelkarzinome	31
4.2.2.3 Muskelinvasivität der Tumore in der primären TUR-B	31
4.2.3 Ergebnis der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome	32
4.2.3.1 Tumorklassifikation der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome	32
4.2.3.2 Grading der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome	32

4.2.4 Ergebnis des Kollektivs der Nachresektion in der primären TUR-B	33
4.2.4.1 Altersverteilung der nachresezierten Patienten	33
4.2.4.2 Staging der nachresezierten Patienten	35
4.2.4.3 Grading der nachresezierten Patienten	35
4.3 Erste Nachresektion.....	36
4.3.1 Ergebnis der Nachresektion	36
4.3.2 Staging der Nachresektion	37
4.3.3 Grading der Nachresektion	37
4.4 Zweite Nachresektion	38
4.5 Statistische Auswertung / Vorhersageparameter	39
4.5.1 Einfluss von Geschlecht und Alter.....	39
4.5.2 Einfluss der initialen Tumorklassifikation.....	40
4.5.3 Einfluss der initialen histologischen Differenzierung	41
4.5.4 Einfluss des Wachstumsverhalten	42
4.5.5 Einfluss der initialen Risikostratifizierung	43
4.5.6 Einfluss des Ausbildungsgrades	44
5. Diskussion	45
5.1 Epidemiologie	45
5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	45
5.1.2 Anteil der muskelinvasiven Tumore.....	45
5.1.3 Initiale Tumorklassifikation	46
5.1.4 Initialer Histologischer Differenzierungsgrad	46
5.2 Diskussion der untersuchten Parameter	48
5.2.1 Vergleich der Residualtumorrates in der Nachresektion	48
5.2.2 Residualtumorrates nach Tumorklassifikation.....	50
5.2.3 Residualtumorrates nach histologischer Differenzierung	53
5.2.4 Einfluss von Upstaging und Upgrading	55
5.2.5 Residualtumorrates nach Wachstumsverhalten.....	59
5.2.6 Residualtumorrates nach Risikostratifizierung	62
5.2.7 Residualtumorrates in der Nachresektion nach Ausbildungsgrad des Operateurs	63
5.3 Notwendigkeit der Nachresektion	65
6. Zusammenfassung.....	69

7. Abstract	71
8. Abkürzungsverzeichnis	73
9. Tabellenverzeichnis.....	74
10. Abbildungsverzeichnis.....	76
11. Literaturverzeichnis	77
12. Verzeichnis der akademischen Lehrer	88
13. Danksagung	89

1. Einleitung

1879 gilt als die Geburtsstunde der urologischen Endoskopie. In diesem Jahr wurde von dem deutschen Arzt Maximilian Nitze in Wien das erste elektrisch beleuchtete Zystoskop vorgestellt und damit der Grundstein für die Entwicklung eines der wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Werkzeuge in der Behandlung von Erkrankungen der Blase gelegt. Zum heutigen Zeitpunkt stellt die Zystoskopie den Goldstandard in der lokalen Diagnostik der Harnblase dar und ist mit der Möglichkeit der Resektion auch fester Bestandteil der Therapieoptionen von Harnblasentumoren.

Die aktuellen Leitlinien für oberflächliche Karzinome, die initial etwa 80% aller Malignome der Harnblase ausmachen, sehen vor, dass diese mittels transurethraler Resektion (TUR-B) entfernt werden und je nach Klassifikation der gewonnen Histologie etwa sechs Wochen später eine Nachresektion (Re-TUR) erfolgen soll. Bei einzelnen gut differenzierten Tumoren, welche die Submukosa noch nicht infiltrieren, ist schon die primäre TUR-B als kurativ anzusehen, alle weiteren werden der vorher genannten Nachresektion unterzogen. Bei schlecht differenzierten die Submukosa infiltrierenden Stadien wird die Zystektomie lediglich empfohlen, während bei muskelinvasiven Karzinomen die Entfernung der Harnblase die Standardtherapie darstellt. Die alleinige transurethrale Resektion besitzt bei solchen Tumoren keinen kurativen Charakter.

Damit stellt die TUR-B einen minimal invasiven, aber bei einer Vielzahl der Patienten, kurativen Ansatz in der Behandlung oberflächlicher maligner Neoplasien der Harnblase dar. Die in der Literatur im Rahmen einer Nachresektion beschriebenen Residualtumorraten von bis zu 70% bescheinigen diesem Eingriff jedoch eine mangelhafte rezidiv- oder residualtumorfremde Heilungsrate und stellen damit, durch die über die Jahre immer wieder anfallenden Therapiekosten, auch ökonomisch eine Herausforderung dar.

1.1 Epidemiologie und Inzidenz

Das Karzinom der Harnblase gilt als fünfthäufigstes Malignom der westlichen Welt sowie als zweithäufigstes Malignom des Harntraktes nach dem Prostatakarzinom. Die globale Inzidenz liegt bei etwa 357.000 Fällen pro Jahr [7, 127]. In Deutschland liegt das Harnblasenkarzinom mit 9,3% bei Männern auf dem vierten Platz der häufigsten bösartigen Neoplasien. Ihm voraus gehen das Prostatakarzinom, maligne Darmtumore sowie das Bronchialkarzinom. Bei den Frauen stehen das Mammakarzinom und die Lungen- und Darmerkrankungen im Vordergrund. Das Harnblasenkarzinom steht hier mit 3,6% aller malignen Tumore an Platz 8. Männer sind damit fast 2,6-fach häufiger betroffen als Frauen [10].

Es erkrankten nach Schätzung des Robert Koch Instituts in Deutschland knapp 29.000 Menschen jährlich an Blasenkrebs wobei das mittlere Erkrankungsalter mit 71 Jahren für Männer und 74 Jahren für Frauen angegeben wird. Die Inzidenz beträgt für das männliche Geschlecht etwa 42/100.000 Einwohner, Frauen werden auf circa 10/100.000 Einwohner beziffert [10]. Vor dem 40. Lebensjahr erkranken nur wenige Menschen, danach steigt die Inzidenz sprunghaft an. Die 5-Jahresüberlebensrate im lokalen Stadium liegt für Frauen bei 70%, für Männer bei 76%. Unter Mitbetrachtung invasiver Stadien nimmt die Überlebenszeit auf etwa 68%(m) bzw. 66%(w) ab, wobei lymphogene Metastasen sie weiter auf etwa 35% für beide Geschlechter reduzieren. Eine Hämatogene Metastasierung senkt die 5-Jahresüberlebensrate auf 15%. Weiterhin ist das Alter des Patienten in jedem Stadium ein wichtiger Parameter der die Überlebenszeit beeinflusst [10, 41].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

1895 lenkte Ludwig Rehn erstmals die medizinische Aufmerksamkeit auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei Angestellten in der anilinverarbeitenden Industrie [29]. In den darauf folgenden Jahren wurde die chemische Karzinogenese des Harnblasentumors genauer untersucht und es wurde festgestellt, dass speziell die Gruppe der aromatischen Amine, wie zum Beispiel das Benzidin, ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung eines Blasentumors birgt. Obwohl heutzutage die meisten Arbeitsstoffe aus den gefährdeten Berufen, wie der chemischen Industrie, Gummi-, Textil- und Lederverarbeitung, entfernt wurden, treten bei Latenzzeiten von im Mittel 24 Jahren auch heute noch arbeitsbedingte Harnblasenkarzinome auf. Diese sind als Berufskrankheit anerkannt [10, 35]. Ein weiterer Risikofaktor ist das Rauchen, welches nachgewiesenermaßen die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms signifikant ansteigen lässt. So erhöht sich die Wahrscheinlichkeit an Harnblasenkrebs zu erkranken bei Rauchern auf das Dreifache und die Anzahl der Karzinome, bei welchen Zigaretten eindeutig mit zu den Ursachen zählen, beläuft sich auf 30 bis 40%. Das erhöhte Risiko bleibt nach Beendigung des Rauchens bestehen und nimmt dann langsam mit den Jahren ab [7, 64, 68, 89]. Weiterhin stellen sowohl die chronische Harnblasenentzündung als auch die Bilharziose ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Karzinoms der Harnblase dar. Führt etwa ein Dauerkatheter zu chronischen Urothelirritationen, geht man davon aus, dass bestimmte Bakterien, wie zum Beispiel Escherichia Coli, Nitrosamine bilden, welchen man das erhöhte Krebsrisiko zuordnet. Nitrosamine wurde im Tierversuch ein eindeutig karzinogenes Potential nachgewiesen. Daher wird beim Menschen von einer gleichwertigen Wirkung ausgegangen [64, 89]. Die Bilharziose, ausgelöst von Schistosoma haematobium oder mansoni, gilt als gesicherter Risikofaktor und kommt in weiten Teilen Afrikas, speziell Ägypten, und den arabischen Gebieten vor. Hierbei kommt es über die chronische Infektion zu einer Metaplasie des Urothels welche zum Malignom führt [64, 89, 101]. Aber auch Medikamenten konnte man einen kausalen Zusammenhang zu Harnblasenkarzinomen nachweisen: Chlornaphazin, ein Polyzzythämie-therapeutikum, Phenacetin, ein Analgetikum und Cyclophosphamid, ein Chemotherapeutikum. Die ersten beiden Stoffe sind heutzutage nicht mehr erhältlich. Cyclophosphamid führt über eine Zystitis zum Karzinom, was man

mittels einer Prophylaxe durch den Stoff 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) kontrolliert und damit das Risiko auf vernachlässigbare Zahlen herabsetzt [35, 64, 89]. Auch eine Strahlentherapie des Beckens stellt eine zusätzliche Gefahr dar. So steigt das Risiko auf etwa das 1,5-fache an, bei einer Radiatio der Beckenregion mit bis zu 45 Gy auf über das vierfache [89]. Einen eigenständigen Risikofaktor stellt auch die Aufnahme von Trihalomethanen dar, welche in gechlortem Nutz- und Trinkwasser vorkommen [97, 129].

Abschließend kann man festhalten, dass bei Betrachtung all dieser Faktoren auffällt, dass der Ätiologie des Harnblasenkarzinoms selten nur eine einzelne Ursache zugrunde liegt, vielmehr muss von einer Plurikanzerogenese des Tumors ausgegangen werden.

1.3 Histologische Einteilung

Grundsätzlich muss in der Harnblase zwischen Tumoren unterschieden werden welche von der Harnblase ausgehen und Neoplasien, die von außen in die Blase einwachsen. Die Unterscheidung kann nicht immer am makroskopischen Erscheinungsbild festgemacht werden, da sich Harnblasentumore auf sehr unterschiedliche Weise darstellen können. Prinzipiell teilt man nach dem Ursprung ein, also mesenchymal versus epithelial, und nach benigner versus maligner Entität. Die Prognose eines solchen Tumors ist abhängig von seinem Wachstumsverhalten, dem Grad der Malignität sowie seiner histologischen Differenzierung [7, 37].

In etwa 60-70% der Fälle treten die Tumore multifokal auf, lokalisiert sind sie gehäuft an den Seitenwänden, der Hinterwand sowie dem Trigonumbereich. Die große Mehrheit zeigt ein papilläres Wachstum, solide Tumore stellen die Minderheit dar. Eine Ausnahme ist das schlecht differenzierte (G3) und oft schwer erkennliche Carcinoma in situ (Cis) der Harnblase, welches man als oberflächlichen soliden, fast rasenartigen, Tumor vorfindet [35, 37, 127].

Das Urothelkarzinom, als Tumor epithelialer Herkunft, stellt etwa 95% der Harnblasenkarzinome dar, ihm folgen mit großem Abstand das Plattenepithelkarzinom (3-6%) und das Adenokarzinom der Harnblase (0,2-2%), welches sich aus Resten des Urachus bevorzugt am Blasendach entwickelt (Tab. 1) [35, 66].

<u>Histologie</u>	<u>Häufigkeit</u>
Urothelkarzinom	95%
Plattenepithelkarzinom	3 - 6%
Adenokarzinom	0,2 - 2%

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher Histologien der Harnblasentumore [35, 66]

1.4 Ökonomische Aspekte

Die Kosten, welche insgesamt für die Behandlung eines Patienten mit einem Blasenkarzinom entstehen, sind sehr hoch. Von Diagnosestellung bis zum Tod des Betroffenen kann die Erkrankung durchschnittlich je nach Land immense Kosten von bis zu 144.000€ beziehungsweise 200.000\$ pro Patient verursachen [103]. Über 70% der Blasentumore präsentieren sich bei Diagnose im nicht muskelinvasiven Stadium, rezidivieren jedoch in 30-80%, weitere 1-45% erfahren eine Progression. Die Folge ist eine langwierige Erkrankung, die häufigen diagnostischen und therapeutischen Aufwand am Patient bedingt [127]. So wird die transurethrale Resektion für ungefähr 40% der Kosten der oberflächlichen Karzinome verantwortlich gemacht während bei muskelinvasiven Tumoren auf Zystektomien etwa 30% der Kosten entfallen. Weiterhin wird geschätzt, dass oberflächliche Harnblasenkarzinome etwa eineinhalb Tage Krankenhausaufenthalt im Jahr verursachen, während muskelinvasive etwa 36 Tage zur Folge haben. Behandlungskosten von muskelinvasiven Stadien betragen ungefähr das Zwei- bis Dreifache der nicht muskelinvasiven. Der Hauptkostenfaktor der Erkrankung liegt in den stationären Aufenthaltskosten, speziell in der operativen Therapie. So kostet eine TUR-B in Deutschland etwa 1.500€, mit allen Folgekosten etwa 2.200€ und eine Zystektomie ungefähr 15.400€ pro Operation [16, 103].

Auch der wirtschaftliche Aspekt des Krankheitsbildes „Harnblasenkarzinom“ muss bei steigender Lebenserwartung der Bevölkerung, der damit zwangsläufig steigenden Krankheitsinzidenz sowie Krankheitsdauer und den schwindenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem vermehrt in den Fokus rücken.

1.5 Klassifikation und histologischer Differenzierungsgrad

Harnblasentumore können nach zwei Systemen eingeteilt werden:

1. Der älteren Jewett-Marshall-Strong-Einteilung
2. Der neueren TNM-Klassifikation

In Europa, und damit auch in Deutschland, ist das TNM-System der Union International Contre le Cancer (UICC) gebräuchlich [5, 7, 72]. Die Klassifikation beschreibt den lokalen Zustand (T) sowie eine eventuelle lymphogene (N) und hämatogene (M) Metastasierung (S. 8). Weiterhin wird zwischen nicht muskelinvasiven Tumoren, welche lediglich die Schleimhaut infiltrieren, (Ta, T1, Cis) und muskelinvasiven Tumoren (ab T2) unterschieden (S. 9, Abb. 1).

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien zeigt sich eine zunehmende lymphogene Metastasierung welche sich bei oberflächlichen Tumoren (bis T1) auf 5%, bei oberflächlich muskelinvasiven Tumoren (T2a) auf 18%, tief muskelinfiltrierende Malignome (T2b) auf 27% und jedes höhere Stadium auf 45% der Fälle beläuft. Die primären Lokalisationen sind die Lymphknoten der Fossa obturatoria sowie die Lymphknoten entlang der Strombahn der externen iliacalen Gefäße [17].

Eine stadienabhängige hämatogene Metastasierung erfolgt hauptsächlich in Lunge, Knochen und Leber. So findet man bis zum Stadium pTaG2 eine Metastasierungsrate unter 1%, im Stadium pT1G2 schon knapp 14% und ab dem Stadium pT1G3 muss von Metastasierungsraten von mindestens 22% ausgegangen werden [34].

T – Einteilung des Primärtumors

TX Primärtumor nicht beurteilbar
 T0 Kein Nachweis eines Primärtumors vorhanden
 Ta Nichtinvasives papilläres Karzinom
 Tis Carcinoma in situ ("flat tumor")
 T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
 T2 Tumor infiltriert Muskulatur
 T2a Tumor infiltriert innere Schicht der Muskulatur
 T2b Tumor infiltriert äußere Schicht der Muskulatur
 T3 Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
 T3a Mikroskopisch
 T3b Makroskopisch
 T4 Tumor infiltriert Prostata o. Uterus o. Vagina o. Becken o. Bauchwand
 T4a Tumor infiltriert Prostata o. Uterus o. Vagina
 T4b Tumor infiltriert Becken- o. Bauchwand

N – Beurteilung des Lymphknotenstatus

NX Lymphknoten nicht beurteilbar
 N0 Kein Nachweis von Lymphknotenmetastasen
 N1 Solitärer Lymphknotenbefall mit maximaler Ausdehnung von 2cm
 N2 Solitärer Lymphknotenbefall mit Ausdehnung von 2cm bis 5cm
 Multipler Lymphknotenbefall mit Ausdehnungen unter 5cm
 N3 Solitärer oder Multipler Lymphknotenbefall mit Ausdehnung von über 5cm

M – Beurteilung von Fernmetastasen

MX Fernmetastasen nicht beurteilbar
 M0 Kein Nachweis von Fernmetastasen
 M1 Fernmetastasen sind vorhanden

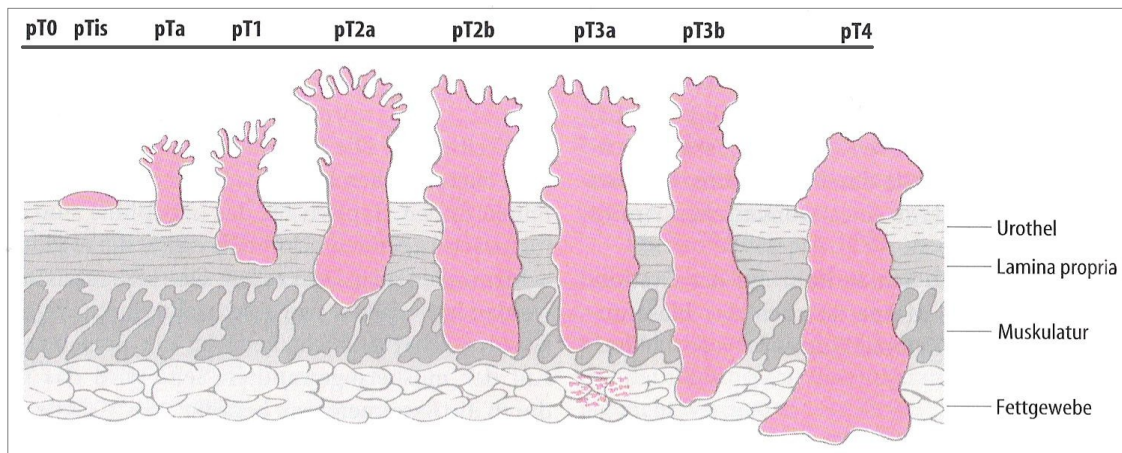


Abbildung 1: Tumorklassifikation der Harnblasentumore
Bildmaterial modifiziert nach Hautmann et al [53]

Der Vorgang des „Stagings“, also des Einteilens des Tumors nach den erwähnten Klassifikationen, wird durch das so genannte „Grading“ ergänzt. Hierbei wird histologisch anhand der Tumorzellen, welche am weitesten von einem Normalbefund abweichen, ein Zelldifferenzierungsgrad für die Neoplasie festgelegt. Das erste „Grading-Schema“ von 1973 wurde 2004 überarbeitet und teils neu formuliert [7, 72]. Momentan ist noch die Diskussion im Gange ob das ältere Schema mit der Überarbeitung überflüssig wurde oder ob man beide Schemata zugleich anwenden sollte [4, 78, 81]. Aufgrund dessen werden hier beide Versionen vorgestellt:

G – 1973 WHO Grading-System

GX Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

G1 Gut differenziert

G2 Mäßig differenziert

G3 Schlecht differenziert

2004 WHO Grading

Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potential (PUNLMP)

“low-grade” papilläres Urothelkarzinom

“high-grade” papilläres Urothelkarzinom

1.6 Klinik und Diagnostik

Obwohl unspezifisch stellen die schmerzlose Mikro- und speziell die Makrohämaturie mit 80% die Kardinalsymptome eines Blasentumors dar. Intermittierende Formen sind möglich, deshalb muss bei jeder unklaren Blutung des Urogenitalbereichs ein Tumor ausgeschlossen werden. In ungefähr 20% der Fälle besteht das typische Bild der Hämaturie mit Pollakisurie und zystitischen Beschwerden. Auch bei primären In-Situ-Karzinomen findet man in 25% der Fälle eine Makrohämaturie als Einzelsymptom, öfter jedoch stellt man bei dieser Form des Tumors eine Mikrohämaturie begleitet durch eine Pollakisurie oder andere Miktionsbeschwerden fest. Rezidivierende und persistierende Harnwegsinfekte, Dysurie, Drangsymptomatik, Blasen- und/oder Bauchschmerzen können weitere Symptome eines Tumors sein.

Fortgeschrittene Harnblasentumore können zu einer tumorbedingten B-Symptomatik, zu einer Anämie oder durch ihre Größe mittels Verlegung der Harnleiterostien auch zu Nierenstauungen und damit Flankenschmerzen führen. Metastasen des Harnblasenkarzinoms machen sich wenn, dann oft durch Knochenschmerzen, seltener Husten oder Lymphstau beziehungsweise Ödeme der unteren Extremitäten bemerkbar [26, 34, 43, 68, 79, 132].

Neben der üblichen Anamnese umfassen die Untersuchungen bei Verdacht auf einen Harnblasentumor die körperliche Untersuchung, welche meist nur in lokal sehr fortgeschrittenen Fällen, zum Beispiel im Falle einer tumorbedingten Fixierung der Harnblase, Auffälligkeiten zeigt.

Momentan existiert im klinischen Alltag noch kein anerkannter Blut- oder Urinmarker zur Detektion von Harnblasentumoren, jedoch wird zunehmend an molekularbiologischen und genetischen Markern geforscht [50, 54, 131].

Die Urinzytologie, welche sowohl aus Spontanurin als auch, im Rahmen einer Zystoskopie, als Spülzytologie gewonnen werden kann, konnte sich aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Diagnostik von „high-grade-Läsionen“ fest etablieren. Je entdifferenzierter die Histologie des Tumors desto sicherer kann man ihn mit der Urinzytologie detektieren. Die Sensitivität für G1-Tumore liegt bei 63%, für G2-Tumore bei 80%, für G3-Tumore bei 90%

und für das Carcinoma in situ bei 95 - 100%. Die Spezifität erreicht Werte von 96 - 100% [2, 3, 34, 42, 69, 85, 102, 120].

Der Ultraschall stellt, als nicht invasive Maßnahme, die erste Option der bildgebenden Untersuchungen dar. Er wird zur Beurteilung der Nieren sowie der Harnblase genutzt. Weiterhin wird auch die Leber zur Detektion eventuell vorhandener Metastasen beurteilt. Zur Abklärung thorakaler Metastasen dient die Röntgen-Thorax Untersuchung.

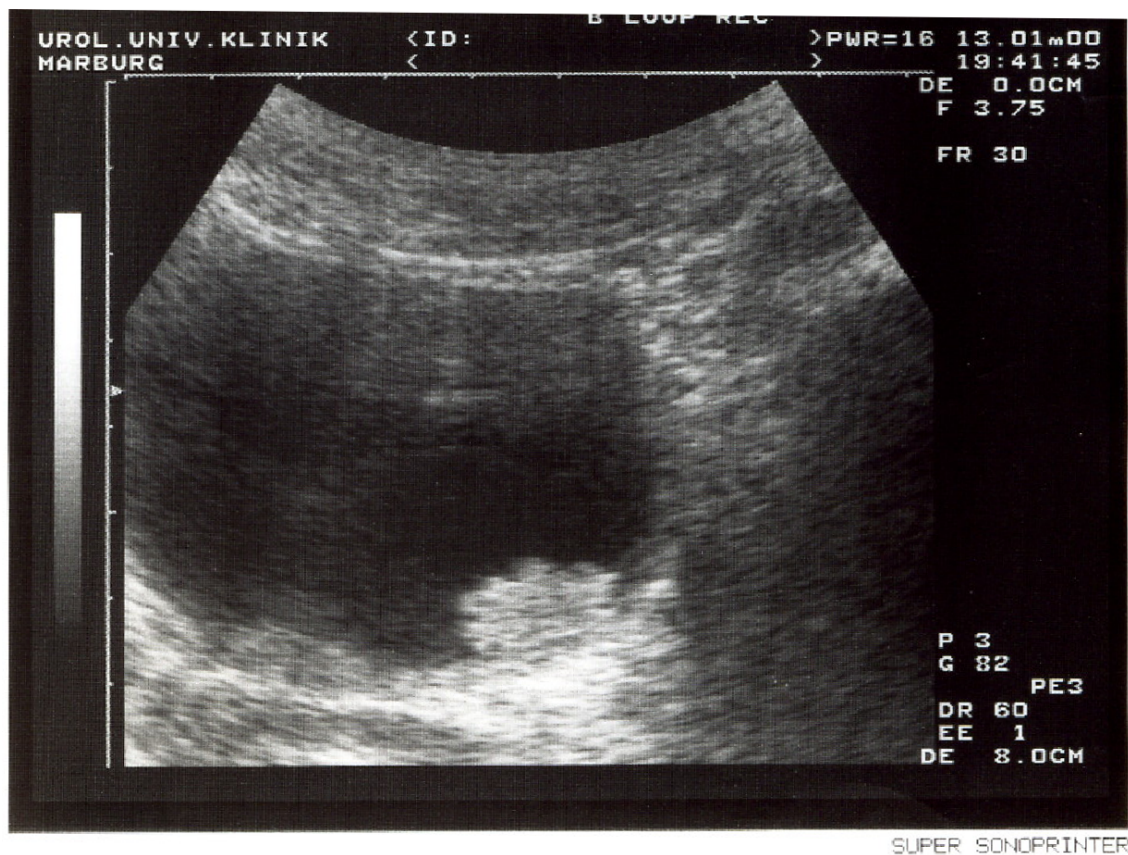


Abbildung 2: Sonographisches Bild eines Blasentumores
Bildmaterial Prof. Dr. A. Hegele

Die Beurteilung des oberen Harntraktes sollte mittels eines Ausscheidungsurogramms oder einer Multi-Detektor-Computer-Tomographie-Urographie (MDCTU) durchgeführt werden da in 3% aller gesicherten Blasentumore Zweittumore im oberen Harntrakt vorliegen. Sowohl mit der CT wie auch mit der MRT ist man nicht in der Lage ein ausreichend korrektes Tumorstaging durchzuführen, daher werden beide nicht im Rahmen der Standarddiagnostik angewendet. Sie haben ihren Platz bei der Beurteilung von

Lymphknoten- und Fernmetastasen. Eine Knochenszintigraphie sollte bei klinischem Verdacht auf ossäre Filiae durchgeführt werden. Mit der Positronen-Emmisions-Tomographie-CT (PET-CT) ist ein neues diagnostisches Werkzeug zu den schon vorhandenen Bildgebungen, speziell im Hinblick auf die Metastasensuche, hinzugekommen. Momentan liegt kein Konsens vor ob und inwieweit die PET-CT in die Standarddiagnostik Eingang finden soll. Erste Untersuchungen zeigen allerdings, dass der Stellenwert sehr limitiert ist. Das endgültige Urteil bleibt prospektiven Studien vorbehalten [9, 13, 18, 21, 25, 27, 34, 67, 82, 94, 121].

Goldstandard der Harnblasentumordiagnostik ist die Urethrozystoskopie, bei welcher die Harnröhre und die Blase vollständig eingesehen werden. Im Rahmen eines Erstbefundes eines Tumors fungiert die Zystoskopie, zuerst als Diagnostik und anschließend, in Kombination mit einer transurethralen Resektion, als Therapie. Primäre Tumore werden dabei mit kurativer Zielsetzung komplett abgetragen. Das Gewebe wird anschließend histopathologisch beurteilt um den lokalen Befund korrekt zu klassifizieren. Sollte sich histologisch ein fortgeschrittenes Bild des Tumors ergeben muss weitere Diagnostik wie beschrieben angeschlossen werden [7, 15, 34].

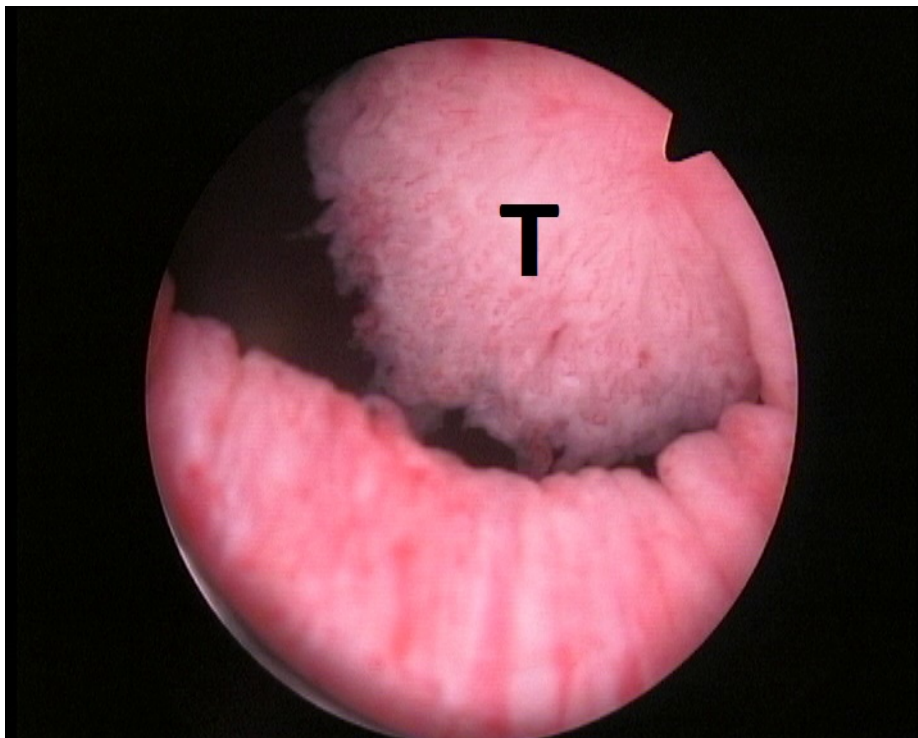


Abbildung 3: Endoskopische Bild eines Blasentumores
Bildmaterial modifiziert nach Hegele A. und Hofmann R. [55]

1.7 Therapie, Prognose und Prophylaxe

Bei 75-85% der Erstbefunde eines Harnblasenkarzinoms zeigt sich ein oberflächliches Stadium (pTa, pT1, pTis), von diesen Tumoren werden im Schnitt 50-70% rezidivieren und 10-15% eine Progredienz zeigen.

Die restlichen 15-25% weisen bei Diagnose ein muskelinvasives beziehungsweise metastasiertes Stadium auf. Die Therapie der einzelnen Tumorentitäten richtet sich streng nach der Klassifikation und der histologischen Beurteilung [7, 15, 26, 34, 66, 132].

Im folgenden Kapitel soll detaillierter auf die Therapie, Prognose und Prophylaxe der oberflächlichen Blasentumoren eingegangen werden.

1.7.1 oberflächliches Stadium

Bei oberflächlichen Tumoren stellt die diagnostische TUR-B auch die Ersttherapie im Sinne eines kurativen Ansatzes dar. Kleinere Tumore können dabei in toto entfernt werden, wobei darauf geachtet werden muss, dass der vollständige Tumor auch mit darunter liegenden Schichten erfasst wird. Blasentumore werden in einer so genannten fraktionierten TUR-B reseziert:

1. Zuerst wird der exophytische Anteil entfernt
2. anschließend werden die darunter liegenden Blasenwandschichten bis in makroskopisch gesundes Gewebe reseziert,
 - » mindestens jedoch bis auf die vesikuläre Muskelschicht
3. zuletzt sollten die Tumorränder nochmals separat reseziert werden

Die Gewebespäne dieser drei unterschiedlichen Resektionsorte werden separat dem Pathologen zugeschickt, sodass eine differenzierte Beurteilung der Operationsergebnisse durchgeführt werden kann. Überschießende Elektrokoagulation sollte vermieden werden, da diese die histologische Beurteilung aufgrund thermischer Gewebsschädigung erschwert und die weitere Therapie des Patienten maßgeblich von diesem Befund abhängt.

Zufällige Biopsien ("Mapping-Biopsien") werden nur dann durchgeführt wenn eine vorherige Urinzytologie positiv ausgefallen war, andernfalls ist die Chance ein Carcinoma in situ per Zufall zu erfassen zu gering um dies zu rechtfertigen [34, 65, 132].

1.7.2 Instillationstherapie

Um die Rezidiv- und Progressionsrate zu senken bringt man Chemotherapeutika nach der TUR-B in die Blase ein. Die intravesikale Frühinstillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum zielt darauf ab mittels einer Instillation innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Operation, spätestens jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden, eine Tumorzellimplantation zu verhindern sowie Residualtumorzellen zu schädigen oder zu eliminieren. Die verwendeten Substanzen und Schemata sind in Tabelle 2 (S. 17) aufgeführt.

1.7.2.1 topische Chemotherapie

Die postoperative Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum reduziert kurzfristig das Risiko eines Rezidivs bei Tumoren der niedrigen Risikogruppe. Zur Anwendung kommt meist Mitomycin C (MMC) seltener Epirubicin oder ähnliche Stoffe, welche sich vom Wirkungsprofil her nicht unterscheiden [116]. So wird das Risiko innerhalb der nächsten 2 Jahre ein Rezidiv zu erleiden um bis zu 50%, innerhalb der nächsten 5 Jahre noch um etwa 15% gesenkt. Danach wird die Risikosenkung vernachlässigbar [28, 38, 62, 106, 116, 133]. Bei Tumoren niedriger Risikogruppe ist diese einmalige Therapie als ausreichend anzusehen. Bei intermediärem Risikoprofil sollte eine Langzeitchemotherapie oder eine Immuntherapie gemäß den Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) durchgeführt werden [8, 133]. Auch in der Langzeittherapie werden hauptsächlich die schon genannten Stoffe (MMC, Epirubicin, S. 16, Tab. 2) genutzt, welche nur geringe nicht systemische Nebenwirkungen, wie chemische Zystitis oder leichte Kontaktallergie, aufbieten [38, 106, 113, 133]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Dosis von 40mg MMC die Therapie gegenüber einer niedrigeren Dosis von 20mg optimiert [6].

Bei Patienten mit hohem Risiko stellt die Immuntherapie das Mittel der Wahl dar [8, 133].

Die intravesikale Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum kann die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs verzögern, die Progression wird nahezu nicht beeinflusst.

1.7.2.2 topische Immuntherapie

Das Agens der intravesikalen Immuntherapie sind viable attenuierte *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) [71]. Man konnte Vorteile der Immuntherapie gegenüber der Chemotherapie sowohl in Bezug auf die Tumorprogression (13,8% vs. 9,8%) als auch auf das Rezidivrisiko zeigen, allerdings nur wenn dabei das BCG-Erhaltungsschema, wie von Morales 1972 erstmals beschrieben, angewendet wird [12, 59, 118]. Trotz zahlreicher Studien, die diese Tatsachen belegen, existiert bis heute kein einheitliches Schema für die BCG-Erhaltungstherapie. Die EAU empfiehlt das in Tabelle 2 (S. 16) angegebene Schema [19, 36, 40, 73, 115, 124, 126].

Der Nachteil der Immuntherapie liegt in erheblich häufigeren und stärker ausgeprägten Nebenwirkungen. Zystitische Beschwerden bei bis zu 50% der Patienten, Fieber, Prostatitis und Epididymitis, welche in 5% der Fälle so gravierend verlaufen, dass Therapieabbrüche nötig sind. Auch die Gefahr einer systemischen Tuberkulose ist nicht ausgeschlossen. Studien haben allerdings gezeigt, dass die prophylaktische Gabe eines Tuberkulostatikums zusätzlich zur BCG-Therapie keinen protektiven Effekt hat. Systemische Nebenwirkungen sind eine Indikation zum Abbruch der Therapie sowie zur Behandlung mittels Tuberkulostatika und Kortikosteroiden [24, 58, 74, 80, 95, 128]. Ungefähr 5% der Patienten brechen die Behandlung während der Induktionstherapie ab und etwa 20% während der Erhaltungstherapie über 3 Jahre [58, 133]. Der Arbeitsgruppe von Colombel nach scheint die Gabe eines Chinolons (Ofloxacin) eine signifikante Reduktion der BCG-bedingten Nebenwirkungen zu erzielen. Dies muss jedoch in weiteren Studien mit höherer Patientenzahl repliziert werden [22, 23].

Damit stellt die Immuntherapie mit BCG die erste Wahl zur Prophylaxe bei Tumoren der Hochrisikogruppe dar. Bei der intermediären Risikogruppe muss individuell zwischen Chemotherapie und Immuntherapie entschieden werden, meist wird so verfahren, dass primär die Chemotherapie, aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils, zum Einsatz kommt und bei Therapieversagen eine Immuntherapie mit BCG genutzt wird [58, 133].

<u>Substanz</u>	<u>Dosierung</u>	<u>Induktionstherapie</u>	<u>Langzeittherapie</u>
Mitomycin C	20mg/Woche bzw. 1-malig	6-8 Wochen	Monatlich über 6-12 Monate
Epirubicin	30-80mg/Woche bzw. 1-malig	6-8 Wochen	Monatlich über 6-12 Monate
BCG	1-5 x 10 ⁸ Keime/Woche	6 Wochen	Nach 3 und 6 Monaten, dann halbjährlich bis 3 Jahre, jeweils 1 Mal / Woche 3 Wochen lang

Tabelle 2: Substanzen zur Instillationsprophylaxe bei nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen [7]

1.7.3 Risikostratifizierung

Zur Einschätzung des Rezidiv- oder Progressionsrisikos existieren Langzeitdaten aus Studien, welche unter Zuhilfenahme von sechs klinischen und histopathologischen Parametern dieses Risiko quantifizieren. Es wird in "Niedrig-", "Intermediär-" und "Hochrisikogruppe" eingeteilt (S. 17, Tab. 3) [34, 117].

<u>Risiko- gruppe</u>	<u>Definition</u>				<u>Rezidiv- Wahrscheinlichkeit (%)</u>		<u>Progressions- Wahrscheinlichkeit (%)</u>	
					<u>1 Jahr</u>	<u>5 Jahre</u>	<u>1 Jahr</u>	<u>5 Jahre</u>
Niedrig	Unilokulär	Ta	G1	Tumor ≤ 3cm	15 - 24	31 - 46	<1	<1 - 6
Intermediär	Multilokulär	Ta-1	G1-2	Tumor > 3cm	24 - 38	46 - 62	<1 - 5	<1 - 17
Hoch	Multilokulär	T1,Tis	G3	Rasche Rezidive	24 - 61	46 - 78	1 - 17	6 - 45

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeiten eines Rezidivs oder einer Progression oberflächlicher Urothelkarzinome nach Risikogruppen
(modifiziert nach Sylvester RJ et al [117] und van der Meijden AP et al [125])

Die aktuellen Leitlinien der EAU legen die jeweils durchzuführenden Prozeduren zu Therapie und Prophylaxe nach den vorher dargelegten Risikogruppen fest (Tab. 4) [7, 34, 104].

<u>Risikogruppe</u>	<u>Empfehlung</u>
Niedrig	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplette TUR-B 2. Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum
Intermediär	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplette TUR-B 2. Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum 3. Re-TUR-B (optional) 4. Adjuvante intravesikale Chemo- oder BCG-Immuntherapie
Hoch	<ol style="list-style-type: none"> 1. Komplette TUR-B 2. Frühinstillation mit einem Chemotherapeutikum 3. TUR-B-Nachresektion 4. » Adjuvante intravesikale BCG-Immuntherapie (Erhaltungsschema) <ul style="list-style-type: none"> » radikale primäre Zystektomie bei Höchstisikopatienten (optional) » Empfehlung einer Zystektomie bei BCG Versagern

Tabelle 4: Empfehlungen der EAU zur Prophylaxe bei oberflächlichen Urothelkarzinomen der Harnblase nach Risikogruppen (Modifiziert nach Babjuk M et al [8])

1.7.4 muskelinvasives Stadium

Den therapeutischen Goldstandard des muskelinvasiven Urothelkarzinoms stellt die radikale Zystektomie dar. Es sind mit Radio- und Chemotherapie auch Blasenerhaltende Maßnahmen vorhanden. Die therapeutische Entscheidung muss individuell an den Allgemeinzustand, das Alter, die Ko-Morbiditäten und den Wunsch des Patienten angepasst werden.

Indikationen zur Zystektomie sind:

1. Vorhandensein eines muskelinvasiven Tumors (T2-T4, N0-Nx, M0)
2. der Befund eines oberflächlichen Hochrisiko-Tumors, der lokal nicht suffizient therapierbar ist (T1G3, BCG resistentes Cis)
3. ein bei sehr hoher Tumorlast durch TUR-B nicht zu kontrollierender oberflächlicher Befund [108, 109]

Die radikale Zystektomie schließt neben der Harnblase die Entfernung der Nachbarorgane mit ein.

Bei einem männlichen Patienten sind das Prostata und Samenblasen, bei einer weiblichen Patientin der Uterus und die Adnexe. Weiterhin erfolgt eine regionale oder extendierte Lymphadenektomie, wobei hier sowohl Unklarheit herrscht, ob die Entfernung der Lymphknoten lediglich diagnostischen oder auch potentiell kurativen Charakter besitzt, als auch kein anerkannter Standard für die erweiterte Variante existiert [63, 108, 109, 134]. Dies wird in einer aktuellen Studie des Arbeitskreises Urologische Onkologie (AUO) überprüft [1].

Durch den Verlust der Blase muss eine Harnableitung rekonstruiert werden, wobei man zwischen kontinenten und inkontinenten Formen unterscheidet (Tab. 5).

<u>kontinente Harnableitung</u>	<u>inkontinente Harnableitung</u>
Ureterokutaneostomie	Ileum-Neoblase
Ileum Conduit	Pouch mit Nabelstoma

Tabelle 5: Formen der Harnableitung

Bei alten, multimorbiden Patienten stellt die Ureterokutaneostomie das Mittel der Wahl dar. Am häufigsten wird ein Ileum-Conduit angelegt, bei welchem der Harn über ein ausgeschaltetes Dünndarmsegment als Hautstoma abfließen kann. Die orthotope Ileumneoblase, welche an die Harnröhre angeschlossen wird, sowie selbst katheterisierbare Pouches zählen zu den kontinenten Harnableitungen. Die Ureterorektosigmoidostomie, bei der die Ureteren direkt ins Sigmoid abgeleitet werden, wird heutzutage aufgrund hoher Komplikationsraten kaum noch verwendet. Generell müssen der Wunsch des Patienten sowie medizinische Begleitumstände die Methode der Harnableitung bestimmen [47, 51, 52, 108, 109].

Die perioperative Mortalität der Zystektomie beträgt, bei einer Beobachtungszeit von 30 Tagen, momentan ungefähr 3%, während die Morbidität auf etwa 28% geschätzt wird. Die 5-Jahresüberlebensrate ist stark vom Stadium des Tumors abhängig (T1: 75%, T2: 63%, T3: 41%, T4: 21%) und beträgt über alle Stadien circa 54%.

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist eng verknüpft mit dem T-Stadium (T1: circa 10%, T3/T4: circa 33%) und beide korrelieren mit der Prognose der Krankheit [20, 48, 57, 91, 107, 109].

Sowohl Radio- als auch Chemotherapie können Patienten angeboten werden die entweder einen inoperablen Befund zeigen, sich in einer palliativen Situation befinden, etwa mit klinischen Beschwerden, oder ausdrücklich die operative Therapie ablehnen. Die Radiochemotherapie kann bei Ansprechraten von 60-80% eine 5-Jahresüberlebensrate von 50-60% bieten wobei nur in circa der Hälfte der Fälle die Blase dauerhaft erhalten werden kann [41, 44, 49, 66, 88, 119].

1.7.5 metastasiertes Stadium

20-25% aller Harnblasenkarzinome zeigen bei Erstdiagnose ein muskelinvasives Stadium. Von diesen weisen ungefähr ein Drittel, das heißt etwa sechs bis acht Prozent, okkulte Metastasen auf. Nach Zystektomie beobachtet man im weiteren Verlauf bei circa 50% der Patienten eine Metastasierung. Die einzige lebensverlängernde Option, welche diesen Patienten angeboten werden kann, ist die systemische Chemotherapie [34, 41, 109].

Das frühere Therapieregime mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) zeigt eine Ansprechrate von 67%, eine mediane Überlebenszeit von 14,8 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 17% [77, 110, 111]. Die Kombination von Gemcitabin und Cis-Platin zeigte in vergleichenden Studien bei gleicher Wirksamkeit (Ansprechrate: 49% vs. 46%, mediane Überlebenszeit: 14 Monate vs. 15,2 Monate, 5-Jahresüberlebensrate: 13% vs. 15,3%, progressionsfreies Intervall: 7,7 Monate vs. 8,3 Monate) eine signifikant verringerte Nebenwirkungsrate und hat sich als Standardtherapie in Europa etabliert. Generell haben Patienten mit lymphogener Metastasierung eine höhere Ansprechrate der Chemotherapie im Vergleich zu Patienten mit Fernmetastasen [33, 56, 66, 87, 98, 111, 122]. Neuere Ansätze, wie zum Beispiel die Erweiterung der Therapie um Paclitaxel, erbrachten bisher keinen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zum Gemcitabin/Cisplatin-Schema, sind aber nützlich bei Patienten die aufgrund ihrer Multimorbidität eine Therapie mit Platin nicht tolerieren [11, 92]. Die Metastasen Chirurgie ist kein standardmäßig etabliertes Verfahren, sollte jedoch individuell erwogen werden sofern sie für den Patienten einen Zugewinn an Lebensqualität verspricht [90].

1.7.6 neoadjuvante und adjuvante Therapie

Obwohl mehrere Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie in der Vergangenheit kontroverse Ergebnisse erbracht haben [46, 84, 86, 93], wurde 2005 mittels einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil der neoadjuvanten Therapie nach fünf Jahren von fünf Prozent über alle Stadien gezeigt [96, 123]. Für die adjuvante Chemotherapie konnte in Studien ebenfalls ein Gesamtüberlebensvorteil von 5% gezeigt werden. Momentan wird noch diskutiert ob eine standardmäßige adjuvante Chemotherapie zu einer zu Übertherapie führt, da hauptsächlich Patienten der Hochrisikogruppe, also Patienten mit Lymphknotenbefall und/oder lokal fortgeschrittene Befunde von ihr profitieren [75, 76, 105, 112, 114]. Eine Studie der "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC), welche die Notwendigkeit einer solchen Therapie noch einmal genau untersuchen sollte, wurde leider abgebrochen (EORTC-Studie 30994).

1.8 Indikation zur Nachresektion

Bis zu 85% aller Blasentumore lassen bei Erstdiagnose einen oberflächlichen Befund erkennen. Diese nicht muskelinvasiven Karzinome zeigen histologisch die in Tabelle 6 angegebene Stadienverteilung [7, 41, 66, 68, 127]:

<u>Stadium</u>	<u>Anteil</u>
pTa	ca. 70%
pT1	ca. 20%
pTis	ca. 10%

Tabelle 6: Stadienverteilung nicht muskelinvasiver Urothelkarzinome bei Erstdiagnose

Die TUR-B stellt für diese Art von Tumoren die Diagnostik und Therapie in einem dar, kann jedoch eine langfristige Heilung nur in wenigen Fällen garantieren. Bei Tumorfund in bis zu 75% der Nachresektionen ist die initiale TUR-B nur in den wenigsten Fällen eine kurative Therapie [14, 15, 31, 32, 39, 45, 60, 70, 100, 130, 135]. Die hohe Rate an Residualtumor in der Nachresektion kann verschiedenartig erklärt werden:

1. Es handelt sich um einen typischen Residualtumor, das heißt das Tumorgewebe wurde nicht vollständig entfernt und wird zum Zeitpunkt der Nachresektion aufgrund von Größenwachstum erneut makroskopisch sichtbar.
2. Es handelt sich um ein Understaging des primären TUR-B Befundes, das heißt eine zu niedrige Klassifizierung des Tumors. Ein Understaging geschieht in bis zu 50% der Fälle bei Biopsiepräparate, die histologisch keinen Anschnitt der vesikulären Muskelschicht vorweisen, während bei korrekter Durchführung der Gewebeentnahme lediglich in 14% solche Staging-Fehler entstehen [61, 83].

Es muss dementsprechend Parameter geben die zu einer Erhöhung der Rate der oben genannten Fehler führen und damit, in Folge, zu einer Erhöhung der Residualtumorrates in der Nachresektion. In der aktuellen Literatur werden folgende Faktoren mit unterschiedlichen Ergebnissen diskutiert [14, 15, 32, 39, 45, 60, 70, 100, 135]:

1. Tumor-Klassifikation
2. Histologischer Differenzierungsgrad
3. Anzahl der Tumore
4. Ausbildungsgrad des Operateurs

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der Studienlage sowie eine Empfehlung zur TUR-B Nachresektion in den unterschiedlichen Risikogruppen liefern. Durchgeführt an einer universitären Ausbildungsklinik mit einem hohen Patientenaufkommen ("high-volume") können die verschiedenen Parameter mit einer suffizienten Patientenanzahl beurteilt werden und es kann speziell die Relevanz des Ausbildungsgrades des Operateurs evaluiert werden.

2. Ziel der Arbeit

Diese Arbeit soll mittels einer retrospektiven Datenanalyse des Patientenguts, über den Zeitraum von 4 Jahren die Residualtumorrates und damit die Effizienz der primären TUR-B, bei nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen, im Universitätsklinikum Marburg erfassen.

Zusätzlich sollen verschiedene Vorhersageparameter erhoben und mit der Residualtumorrates in der Nachresektion korreliert werden um deren Relevanz zu evaluieren. Folgende Parameter werden untersucht:

1. Alter und Geschlecht
2. T- und G-Stadien
3. Multifokalität
4. Risikostratifizierung nach EAU-Kriterien
5. Ausbildungsgrad des Operateurs

Durch den Vergleich mit aktuellen Studien sollen zwei Dinge herausgearbeitet werden:

1. Welche Parameter sich für die Vorhersage eines Residualtumors in der TUR-B-Nachresektion eignen
2. Ob die Angaben zur Residualtumorrates in der TUR-B-Nachresektion in der Literatur noch ihre Gültigkeit besitzen oder ob eine aktuelle, leitliniengerechte Therapie, wie sie im Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wird, zu einer Verbesserung des Therapieergebnisses bei dieser Art von Blasenkrebs führt.

Abschließend sollen, basierend auf den Ergebnissen dieser Studie im Bezug auf die genannten Vorhersageparameter, Risikogruppen evaluiert werden bei welchen eine TUR-B-Nachresektion zwingend notwendig erscheint.

3. Material und Methoden

Im Zuge einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 410 Patienten über das klinikeigene Programm ORBIS® sowie die Patientenakten eingesehen und mittels des Programms Microsoft Excel 2003® in einer Matrix von 75 Variablen verschlüsselt.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS for Windows Version 17.0® durchgeführt wobei die Ergebnisse anschließend graphisch oder tabellarisch aufgearbeitet und mit der vorhandenen Literatur verglichen wurden.

Die Analyse gliedert sich in folgende Punkte:

Erfassung der relevanten Daten

- » demographische Daten der Patienten
- » Anzahl der Tumoren in den einzelnen Operationen
- » Tumorcharakteristika
- » Ausbildungsgrad des Operateurs

Korrelation der Daten mit der Residualtumorraten in der Nachresektion

- » Korrelation zu Alter und Geschlecht
- » Korrelation zu T- und G-Stadien
- » Korrelation zur Multifokalität
- » Korrelation zur Risikostratifizierung nach EAU-Kriterien
- » Korrelation zum Ausbildungsgrad des Operateurs

An statistischen Tests wurden der Kruskal-Wallis-Test (ANOVA), der Mann-Whitney-Test, der Chi-Quadrat-Test, der Wilcoxon-Test sowie der Korrelationskoeffizient nach Pearson genutzt. Ein signifikanter Unterschied wurde bei $p=0,05$ akzeptiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2008 wurde ein Patientenkollektiv von 410 Patienten im Universitätsklinikum Marburg einfach oder mehrfach einer transurethralen Resektion der Harnblase unterzogen. Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 555 Operationen an den Patienten durchgeführt.

Die Patienten teilten sich in 435 Männer und 120 Frauen auf, was ein Verhältnis von ♂:♀ = 3,6:1 ergab. Somit waren Männer mit 78,4% häufiger betroffen als Frauen mit 21,6%.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug im Mittel 70,4 Jahre (range 4-96), wobei die Frauen mit 75 Jahren (range 4-96) fünf Jahre älter waren als die Männer mit 70 Jahren (range 38-93). Die Verteilung nach Altersgruppen ist in Abbildung 4 (S. 27) dargestellt.

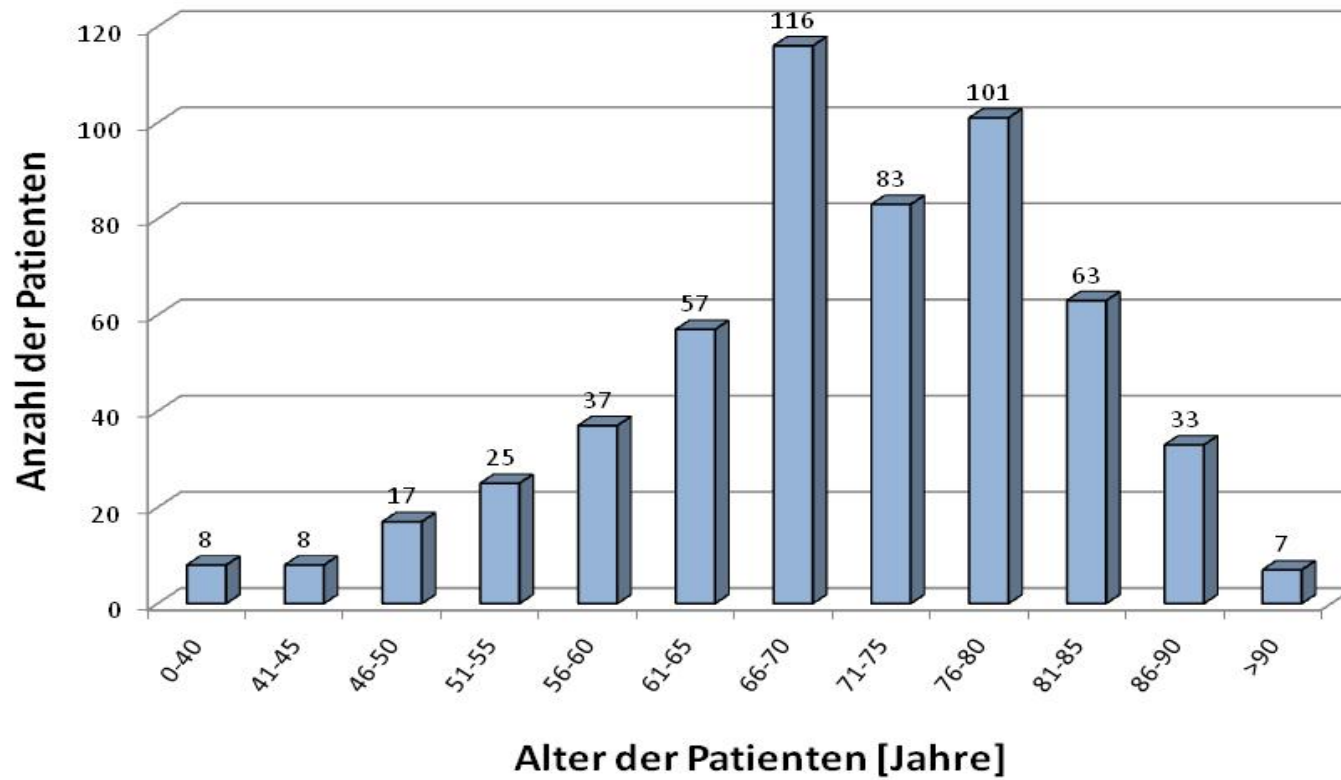


Abbildung 4: Altersstruktur des Patientenkollektivs (n=555)

4.2 Ergebnis der primären TUR-B

4.2.1 Gesamtergebnis

Bei der histologischen Differenzierung der Tumore in der primären TUR-B wurden 59,8% Urothelkarzinome (n=332) und 34,4% Normalbefunde (n=191) erhoben. 5,8% der Fälle wurden der Kategorie "kein Urothelkarzinom" (n=32) zugeordnet, diese letzteren Fälle wiesen Befunde auf, die keiner der beiden ersteren Kategorien angehörten (S. 29, Abb. 5).

Die letzte Kategorie ist in Tabelle 7 (S. 29) nochmals differenziert dargestellt. Im Einzelnen wurden die folgenden Befunde erhoben:

- » Kein Tumor, z.B. eingewachsener Fremdkörper in 2,4% (n=13)
- » Adenokarzinom der Prostata in 1,4% (n=8)
- » Plattenepithelkarzinom der Harnblase in 0,7% (n=4)
- » Rektumkarzinom in 0,5% (n=3)
- » kleinzellig neuroendokrines Karzinom in 0,4% (n=2)
- » unzureichende Datenlage in 0,4% (n=2)

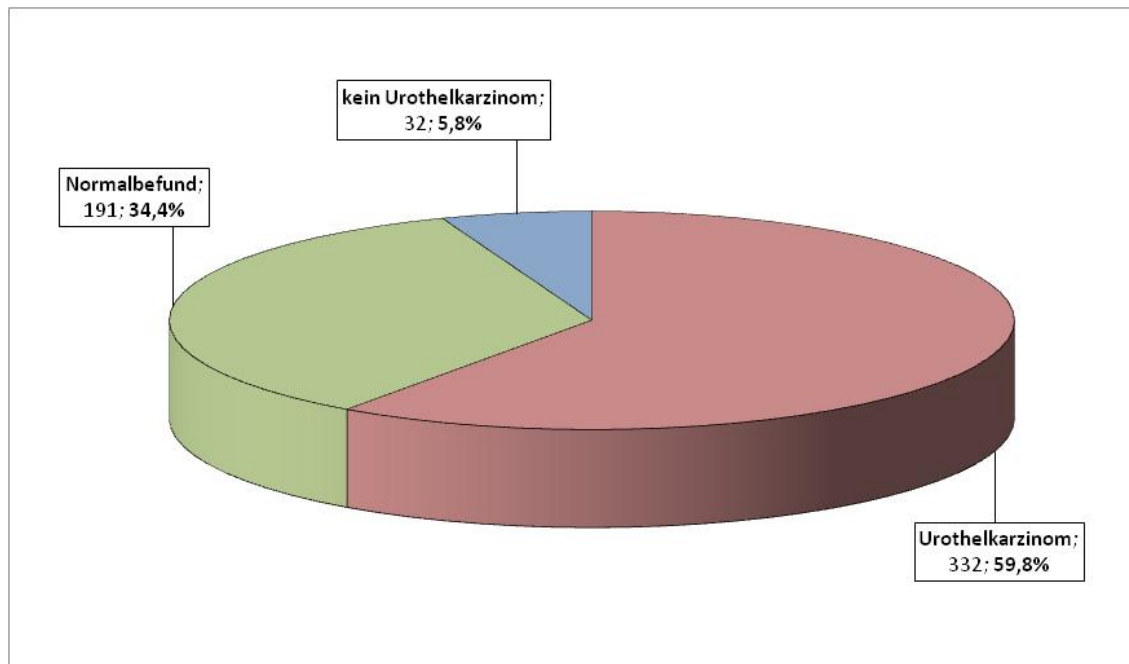


Abbildung 5: Verteilung aller vorhandenen Histologien im Rahmen der primären TUR-B (n=555)

<u>Art der Läsion</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
Urothelkarzinom	332	59,8
Normalbefund	191	34,4
Prostatakarzinom	8	1,4
Rektumkarzinom	3	0,5
Plattenepithelzellkarzinom	4	0,7
kleinzelliges neuroendokrines Karzinom	2	0,4
kein Tumor	13	2,4
Nicht Auswertbar	2	0,4
<u>Gesamt</u>	<u>555</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 7: genaue Klassifizierung der Kategorie "kein Urothelkarzinom"

4.2.2 Ergebnis der Urothelkarzinome

Bei 332 Patienten wurde die Diagnose eines Urothelkarzinoms gestellt, wobei 2 Fälle in der Dokumentation weder im Staging noch im Grading vom pathologischen Institut des Universitätsklinikums Marburg spezifiziert wurden, sodass 330 Operationen ausgewertet werden konnten.

4.2.2.1 Tumorklassifikation aller Urothelkarzinome

Die pTa-Läsionen stellen mit 60% den größten Anteil der Karzinome, gefolgt von den pT1-Patienten mit 22,1% und den muskelinvasiven Tumoren mit 13%. Das Carcinoma in situ ist mit 4,8% die am seltensten vorkommende Entität (Tab. 8).

<u>T-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
pTa	198	60,0
pT1	73	22,1
pTis	16	4,8
pT2	41	12,4
pT3	1	0,3
pT4	1	0,3
<u>Gesamt</u>	<u>330</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 8: Stagingverteilung aller Urothelkarzinome (n=330)

4.2.2.2 Histologischer Differenzierungsgrad aller Urothelkarzinome

Tabelle 9 zeigt, dass sich histologisch mit 59,1% überwiegend der Differenzierungsgrad G2 ergibt. G1 mit 20,9% und G3 mit 19,7% sind ungefähr gleich oft vertreten. Lediglich ein Fall im Differenzierungsstadium G4 wurde verzeichnet (0,3%).

<u>G-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
G1	69	20,9
G2	195	59,1
G3	65	19,7
G4	1	0,3
<u>Gesamt</u>	<u>330</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 9: Grading aller Urothelkarzinome (n=330)

4.2.2.3 Muskelinvasivität der Tumore in der primären TUR-B

Da für die Fragestellung dieser Dissertation die nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome von Bedeutung waren, konnten von den 330 Betroffenen 287 (87,0%) in die Auswertung aufgenommen werden, da 43 Patienten (13,0%) einen muskelinvasiven Tumor hatten (Tab. 10).

<u>Infiltrationstiefe</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
<u>Nicht Muskelinvasiv</u>	287	87,0
<u>Muskelinvasiv</u>	43	13,0
<u>Gesamt</u>	<u>330</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 10: Infiltrationstiefe der Urothelkarzinome (n=330)

4.2.3 Ergebnis der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome

4.2.3.1 Tumorklassifikation der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome

Im Vergleich mit den gesamten Befunden zeigt sich hier ein ähnliches Bild: Die Patienten mit einem pTa-Karzinom haben mit 69% (n=198) den Großteil der Befunde gestellt, gefolgt von den pT1-Fällen mit 25,4% (n=73) und den Carcinoma in situ Tumoren mit 5,6% (n=16, S. 30, Tab. 8).

4.2.3.2 Grading der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome

Die Zelldifferenzierung der nicht muskelinvasiven Urothelkarzinome hat sich vom Verhältnis ebenfalls nur leicht verändert:

Die mäßig differenzierten Tumore fanden sich mit 60,6% erneut am häufigsten, die Anzahl an gut differenzierten Tumoren hat sich nicht verändert und ist relativ auf 24% gestiegen. Die geringer differenzierten Karzinome waren in weniger großem Ausmaß vorhanden, so dass sie 15% der Tumore stellten. Eine entdifferenzierte Tumorhistologie (0,3%) fiel ebenfalls in den nicht muskelinvasiven Bereich (Tab. 12).

<u>G-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
<u>G1</u>	69	24,0
<u>G2</u>	174	60,6
<u>G3</u>	43	15,0
<u>G4</u>	1	0,4
<u>Gesamt</u>	<u>287</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 11: Grading nicht muskelinvasiver Urothelkarzinome (n=287)

4.2.4 Ergebnis des Kollektivs der Nachresektion in der primären TUR-B

Insgesamt wurden 189 Nachresektionen an allen Patienten (n=410) registriert. Davon konnten jedoch lediglich 94,7% (n=179) weiter verfolgt werden, weil 3,2% (n=6) der nicht relevanten Operationen an muskelinvasiven Urothelkarzinomen mit palliativem Ziel durchgeführt worden sind und weitere 2,1% (n=4) auf andere Diagnosen als das Urothelkarzinom gefallen sind.

Von den 287 Patienten mit nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen erhielten aufgrund der histologischen Ergebnisse der primären TUR-B 62,4% der Patienten (n=179) eine TUR-B-Nachresektion.

4.2.4.1 Altersverteilung der nachresezierten Patienten

Da die weitere Statistik auf dieser Patientengruppe aufbaut sollen hier die Eckdaten zum Alter der nachresezierten Patienten erwähnt werden. Im Vergleich mit der Altersverteilung der Gesamtheit (Punkt 4.1) haben sich keine wesentlichen Unterschiede ergeben.

Insgesamt wurden 145 Männer (mittleres Alter 71 Jahre, range 39-93) und 34 Frauen (mittleres Alter 71,5 Jahre, range 46-87) einer Nachresektion unterzogen. Damit spaltete sich die Population im Verhältnis ♂:♀ = 4,3:1 und der männliche Anteil war in dieser Untergruppe mit 81% wieder deutlich größer als der der weiblichen Patienten (19%).

Abbildung 6 (S. 34) stellt die Verteilung der Altersgruppen, der Patienten welche eine Nachresektion erhalten haben graphisch dar.

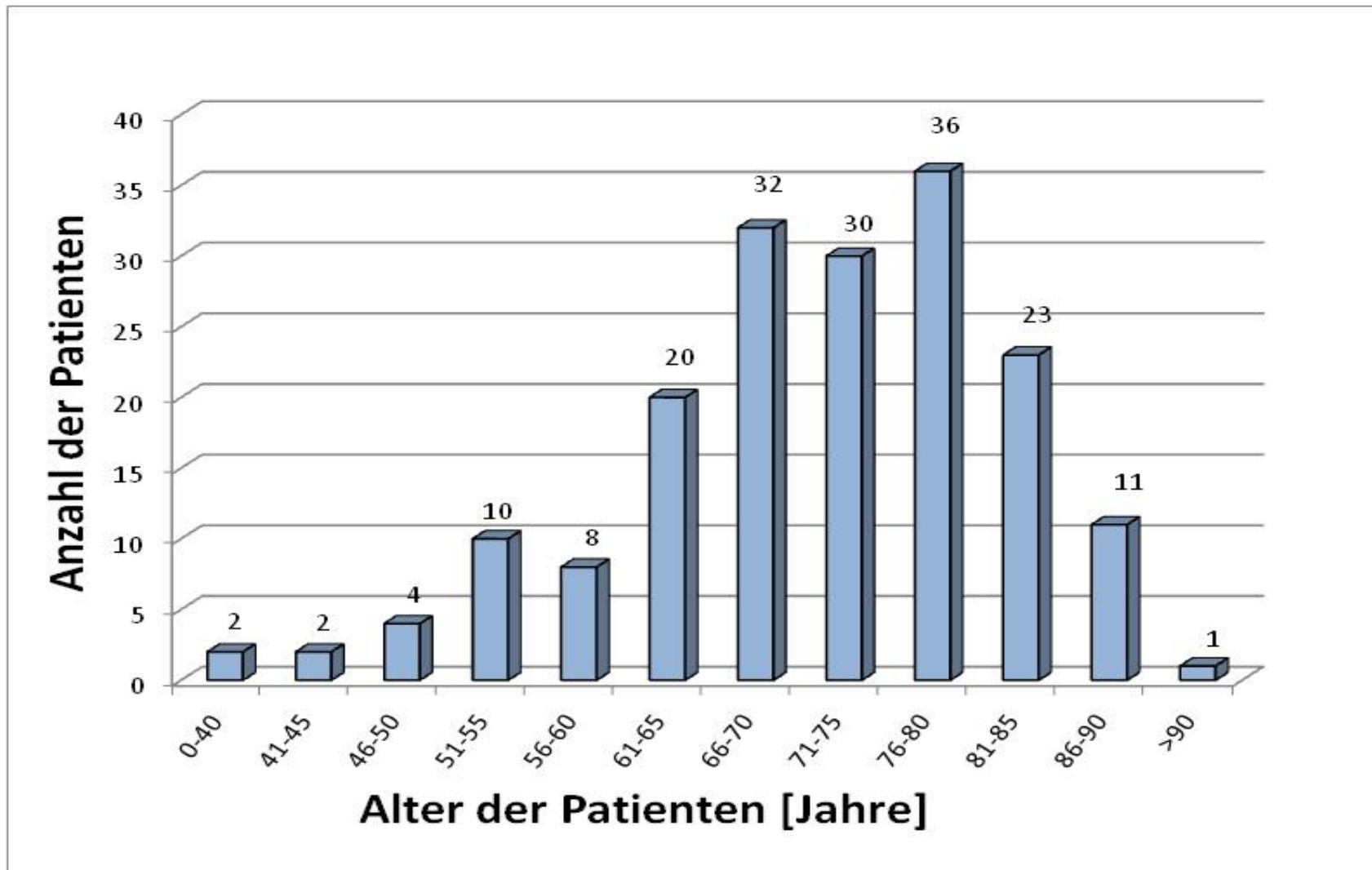


Abbildung 6: Altersstruktur der Patienten der Nachresektion (n=179)

4.2.4.2 Staging der nachresezierten Patienten

In dieser letzten Untergruppe änderten sich die Verhältnisse nicht wesentlich im Vergleich zu den vorherigen. Die Karzinome der Klasse pTa haben mit 64,3% den Hauptteil gestellt, gefolgt von den pT1 Tumoren mit 30,7% und den Carcinoma in situ Tumoren mit 5% (Tab. 12).

<u>T-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
pTa	115	64,3
pT1	55	30,7
pTis	9	5,0
<u>Gesamt</u>	<u>179</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 12: Stagingverteilung des nachresezierten Kollektivs anhand des T-Stadiums der primären TUR-B (n=179)

4.2.4.3 Grading der nachresezierten Patienten

Gleiches gilt für die histologische Differenzierung der Tumore: Mit 68,7% mäßig differenzierten und 15,1% gut sowie 16,2% schlecht differenzierten Karzinomen ändert sich wenig am Verhältnis zu einander (Tab. 13).

<u>G-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
G1	27	15,1
G2	123	68,7
G3	29	16,2
<u>Gesamt</u>	<u>179</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 13: Grading des nachresezierten Kollektivs anhand des G-Stadiums der primären TUR-B (n=179)

4.3 Erste Nachresektion

Es wurde zwischen primärer TUR-B sowie erster und zweiter Nachresektion unterschieden.

Die erste Nachresektion erfolgte im Durchschnitt 35,9 Tage (range 6-97) nach der ersten Operation. War der Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden Resektionen bei einem einzelnen Patienten größer als zwei Monate, so wurde diese nachfolgende Operation als erneute primäre TUR-B betrachtet, sofern sie nicht ausdrücklich als Nachresektion vermerkt wurde.

4.3.1 Ergebnis der Nachresektion

Die Histologie der 179 TUR-B-Nachresektionen gliederte sich wie folgt auf:

Bei lediglich 28 Patienten wurde erneut ein Urothelkarzinom festgestellt, die Residualtumorrates liegt damit bei 15,6%. Die Kategorie "Normalbefund" umfasst 150 Personen, bei denen kein Residualtumor gefunden wurde und eine einzelne Stromaverkalkung, welche ebenfalls dieser Kategorie zugeordnet wurde (n=151, 84,4%, Abb. 7).

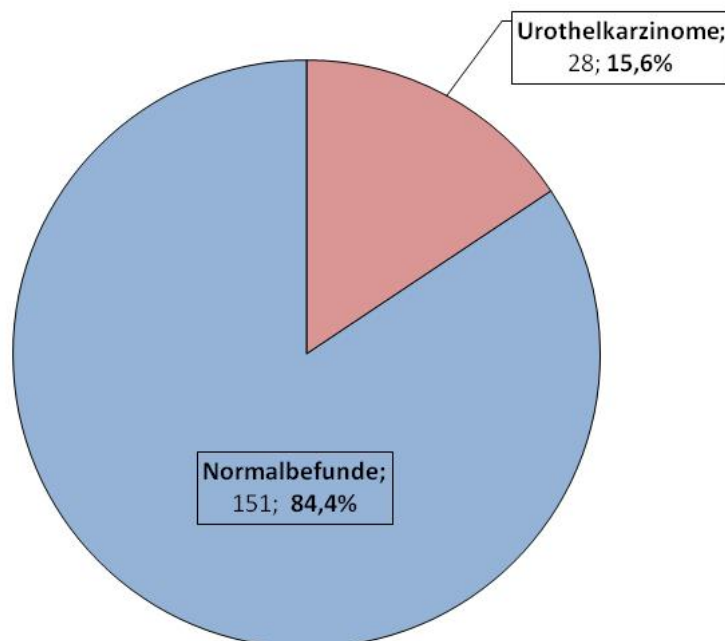


Abbildung 7: Histologisches Ergebniss der Nachresektion (n=179)

4.3.2 Staging der Nachresektion

Die Hälfte der Urothelkarzinome in der Nachresektion wies das Stadium pTa auf und 32,1% das Stadium pT1. Ein Carcinoma in situ war in 3,6% der Fälle zu finden und 14,3% zeigten ein muskelinvasives Stadium (Tab. 14).

Ein Upstaging konnte bei sieben Patienten beobachtet werden, dargestellt in Kapitel 4.5.2, S. 40, Tab. 18.

<u>T-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
pTa	14	50,0
pT1	9	32,1
pTis	1	3,6
pT2	4	14,3
<u>Gesamt</u>	<u>28</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 14: Stagingverteilung der Urothelkarzinome in der Nachresektion

4.3.3 Grading der Nachresektion

Die mäßig differenzierten Karzinome haben mit 67,9% den Hauptteil gestellt, gefolgt von den schlecht differenzierten mit 25% und den gut differenzierten Tumoren mit 7,1% (Tab. 15).

Ein Upgrading konnte bei fünf Patienten beobachtet werden, dargestellt in Kapitel 4.5.3, S. 41, Tab. 19.

<u>G-Stadium</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
G1	2	7,1
G2	19	67,9
G3	7	25,0
<u>Gesamt</u>	<u>28</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 15: Histologischer Differenzierungsgrad der Urothelkarzinome in der Nachresektion

4.4 Zweite Nachresektion

Von den 28 Patienten mit Residualtumor in der ersten TUR-B-Nachresektion unterzogen sich 25,0% (n=7) der Personen einer zweiten Nachresektion, wobei ein Eingriff eine palliative TUR-B nach Ablehnung der Zystektomie bei T2-Befund war. 25,0% (n=7) der Patienten erhielten eine Zystektomie und in 50,0% (n=14) der Fälle wurde eine weitere Behandlung abgelehnt. Zwei weitere Operationen wurden zur Kontrolle nach BCG-Therapie durchgeführt, so dass sich insgesamt neun Patienten einer zweiten Nachresektion unterzogen.

Im Durchschnitt wurde dieser Eingriff 62,6 Tage (range 21-118) später an die 1. Nachresektion angeschlossen.

Die zweite Nachresektion ergab folgende Ergebnisse (Tab. 16):

Beide Kontrollen nach BCG-Therapie waren tumorfrei. Bei den Eingriffen welche aufgrund von Residualtumornachweis in der ersten Nachresektion durchgeführt wurden ergaben sich zwei Rezidive sowie fünf tumorfreie Befunde, zu welchen auch die zweite Nachresektion des pT2-Tumors gehörte.

<u>2. Nachresektion</u>	<u>Anzahl</u>	<u>%</u>
pTa	1	11,1
pT1	1	11,1
tumorfrei	7	77,8
<u>Gesamt</u>	<u>9</u>	<u>100,0</u>

Tabelle 16: Stagingverteilung der Urothelkarzinome in der zweiten Nachresektion

4.5 Statistische Auswertung / Vorhersageparameter

4.5.1 Einfluss von Geschlecht und Alter

Im Rahmen der ersten TUR-B Nachresektion wurde von den 145 betroffenen Männern bei 16,6% (n=24) erneut ein Karzinom entdeckt. Bei den Frauen ergab sich mit 4 Malignomen von insgesamt 34 Patientinnen eine Rate von 11,8% (Tab. 17).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Geschlecht und Residualtumor in der Nachresektion zeigte sich nicht ($p=0,734$).

	<u>Weiblich</u>	<u>Männlich</u>	<u>Gesamt</u>
Kein Tumor in der Nachresektion	30	121	<u>151</u>
Tumorfund in der Nachresektion	4	24	<u>28</u>
<u>Gesamt</u>	<u>34</u>	<u>145</u>	<u>179</u>

Tabelle 17: Einfluss des Geschlechts auf die Residualtumorrare in der Nachresektion

Die Altersverteilung wurde schon im Kapitel 4.2.4.1 dargestellt. Auch zwischen Alter und der Residualtumorrare in der Nachresektion zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,82$).

4.5.2 Einfluss der initialen Tumorklassifikation

Initial wurden 64,3% (n=115) der Tumore als Stadium pTa, 30,7% (n=55) als Stadium pT1 und 5,0% (n=9) Karzinome als pTis klassifiziert. Die absoluten Zahlen an Patienten mit/ohne Residualtumor, sind in Tabelle 18 nach den einzelnen Initialstadien in der primären TUR-B sowie deren Folgeklassifikation in der Nachresektion dargestellt. Die blau hinterlegten Felder stellen ein Upstaging des primären Befundes dar.

Die Residualtumorrage je Initialstadium belief sich für das Stadium pTa auf 13,0% (n=15 von 115) wobei in 3 Fällen ein Upstaging, je einmal zu einem pT1-Befund, einem pT2-Befund und einem Carcinoma in situ, zu beobachten war. Für das Stadium pT1 wurde eine Rate von 20,0% (n=11 von 55) mit zweimaligem Upstaging, jeweils zu einem pT2 Befund, ermittelt. Bei den solitären Carcinoma in situ wurde in 22,2% (n=2 von 9) Tumor in der Nachresektion gefunden, wobei beide Tumore auch ein Upstaging, einmal zu einer pT1- und einmal zu einer pT2-Läsion, erfahren haben. Insgesamt wurde eine Stadienverschlechterung in 3,9% der Fälle beobachtet (n=7 von 179).

Die statistische Auswertung ergibt keinen signifikanten Einfluss der initialen pT-Klassifikation auf das Vorhandensein eines Residualtumors im Rahmen der TUR-B-Nachresektion ($p=0,183$).

Erstoperation		Nachresektion				
<u>Klassifikation</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Normalbefund</u> <u>pT0</u>	<u>Tumore in der Nachresektion</u>			
			<u>pTa</u>	<u>pTis</u>	<u>pT1</u>	<u>pT2</u>
pTa	115	100	12	1	1	1
pT1	55	44	2	0	7	2
pTis	9	7	0	0	1	1
<u>Gesamt</u>	<u>179</u>	<u>151</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u>9</u>	<u>4</u>

Tabelle 18: Residualtumorrage nach Tumorklassifikation

4.5.3 Einfluss der initialen histologischen Differenzierung

In der Erstoperation wurden 15,1% (n=27) der Tumore histologisch als G1, 68,7% (n=123) als G2 und 16,2% (n=29) als G3 klassifiziert. Tabelle 19 gibt Aufschluss über die Entwicklung der einzelnen Differenzierungsgrade in der Nachresektion. Die blau hinterlegten Felder stehen für ein Upgrading. Die Residualtumorraten in der Nachresektion je initialem Zelldifferenzierungsstadium wird analog zu Tabelle 18 daher wie folgt angegeben:

14,8% (n=4 von 27) für den Differenzierungsgrad G1 mit drei Fällen eines Upgradings, je auf mäßig differenzierte Tumore. 13,8% (n=17 von 123) für das Stadium G2, mit zweimaligem Upgrading auf ein histologisches Stadium G3 und 24,1% (n=7 aus 29) für das Stadium G3. Damit beobachtet man bei insgesamt 2,8% (n=5 von 179) der Tumoren in der Nachresektion eine schlechtere Differenzierung als in der Erstoperation.

Die statistische Auswertung ergibt keinen signifikanten Einfluss der initialen G-Klassifikation auf das Vorhandensein eines Residualtumors im Rahmen der TUR-B-Nachresektion (p=0.323).

Erstoperation		Nachresektion			
<u>Klassifikation</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Normalbefund</u> <u>G0</u>	<u>Tumore in der Nachresektion</u>		
			<u>G1</u>	<u>G2</u>	<u>G3</u>
G1	27	23	1	3	0
G2	123	106	1	14	2
G3	29	22	0	2	5
<u>Gesamt</u>	<u>179</u>	<u>151</u>	<u>2</u>	<u>19</u>	<u>7</u>

Tabelle 19: Residualtumorraten nach histologischer Differenzierung

4.5.4 Einfluss des Wachstumsverhalten

In 2 Datensätzen wurde das Wachstumsverhalten nicht vermerkt, so dass lediglich 177 der 179 Patienten ausgewertet werden konnten.

70,1% der Tumore (n=124 von 177) zeigten in der Erstoperation ein multifokales Wachstumsverhalten. Von den 28 Patienten mit Residualtumor in der Nachresektion fallen 25 auf Tumore mit Multifokalität im Erstbefund, was einer Residualtumorrates von 20,2% entspricht (n=25 von 124). Ein unifokales Wachstum in der Erstoperation zeigten 29,9% der Tumore (n=53 von 177) von welchen bei 5,7% (n=3 von 53) erneut ein Residualtumor in der Nachresektion vorhanden gewesen ist. Abbildung 8 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Wachstumsverhalten des Urothelkarzinoms und der Residualtumorrates in der Nachresektion: Ein multilokuläres Tumorstadium im Rahmen der primären TUR-B führt zu signifikant erhöhten Raten an Residualtumor in der Nachresektion ($p=0,012$).

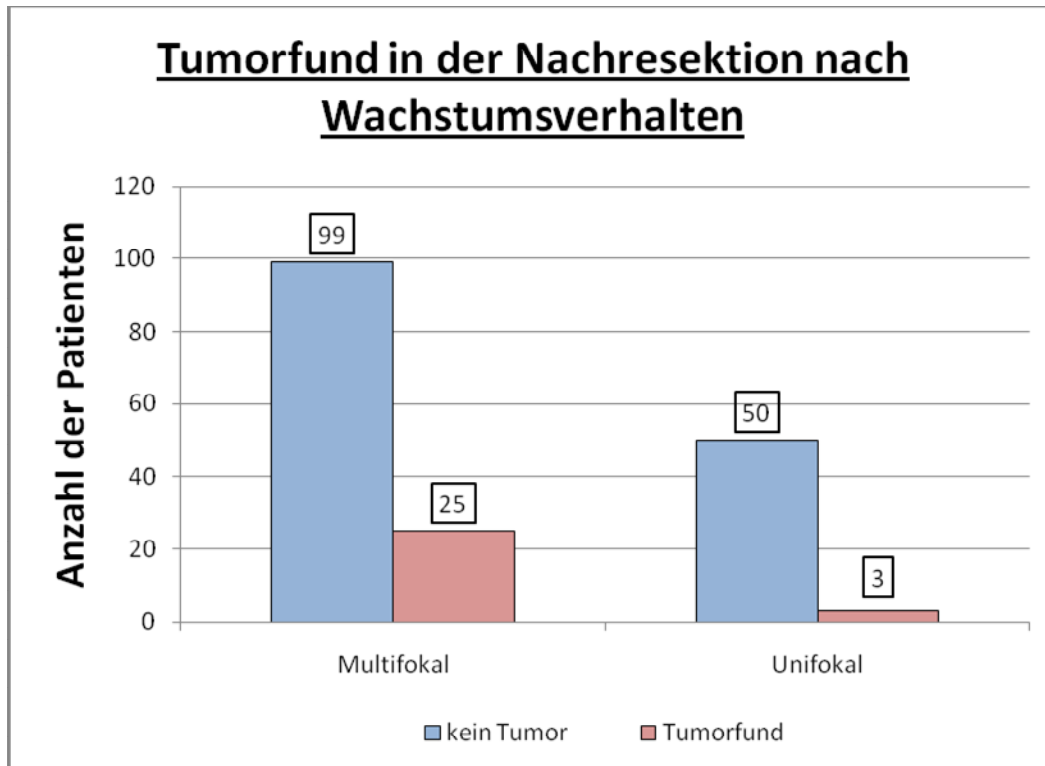


Abbildung 8: Residualtumorrates nach Wachstumsverhalten

4.5.5 Einfluss der initialen Risikostratifizierung

Die Einteilung nach Risikogruppen erfolgte nach Tabelle 3 (S. 17). Das heißt, dass die Risikostratifizierung nach den Kriterien der Tumorklassifikation und histologischen Differenzierung der Tabelle durchgeführt und dann im Anschluss die Gruppen des Nieder- und Intermediärrisikos zusammengefasst wurden, sowie die Patienten mit einer TaG3 Klassifikation der Hochrisiko-Gruppe zugerechnet wurden.

Damit ergibt sich für die geringere Risikogruppe eine Residualtumorrates in der Nachresektion von 14,0% (n=21) während die Hochrisikogruppe mit 24,1% (n=7) ein um etwa zehn Prozent höheres Risiko zu verzeichnen hat (Tab. 20).

Somit besteht statistisch ein Zusammenhang zwischen initialer Risikogruppe und dem Tumorfund in der Nachresektion ($p < 0,01$).

Erstoperation		Nachresektion		
<u>Klassifikation</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Normalbefund</u>	<u>Tumor</u>	<u>Tumorrates in der Nachresektion</u>
Intermediärrisiko-Gruppe	150	129	21	14,0 %
Hochrisiko-Gruppe	29	22	7	24,1 %
<u>Gesamt</u>	<u>179</u>	<u>151</u>	<u>28</u>	

Tabelle 20: Residualtumorrates nach Risikogruppen

4.5.6 Einfluss des Ausbildungsgrades

Von den 179 primären transurethralen Resektionen, welche den Nachresektionen vorausgingen, wurden 41,9% (n=75) der Eingriffe von Fachärzten und 58,9% (n=104) von Assistenzärzten in Ausbildung unter fachärztlicher Aufsicht durchgeführt.

Die Rate an Tumor in der Nachresektion bei Fachärzten belief sich auf 14,7% (n=11 von 75) während auf nicht fachärztlicher Seite die Residualtumorrage in der Nachresektion 16,3% (n=17 von 104) betrug (Abb. 9).

Die statistische Auswertung ergibt, dass der Ausbildungsgrad, speziell an einer universitären Ausbildungsklinik, keinen signifikanten Einfluss auf die Residualtumorrage in der Nachresektion hat ($p=0,74$).

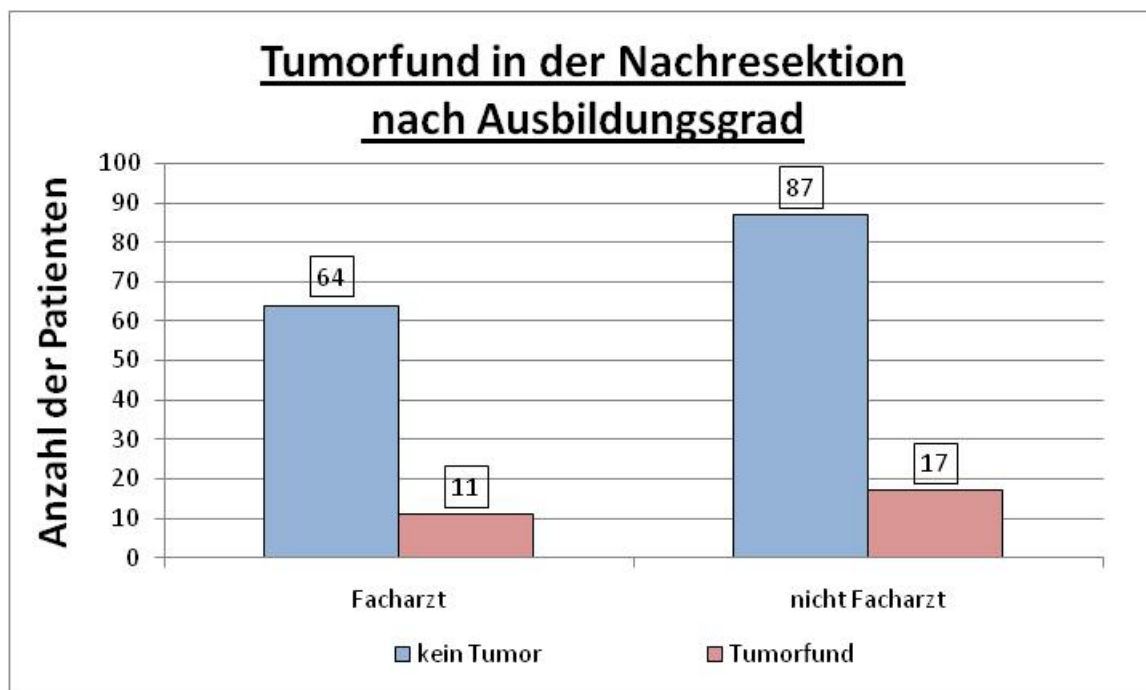


Abbildung 9: Residualtumorrage in der Nachresektion nach Ausbildungsgrad des Operators

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie

Im aktuellen Kollektiv der 179 nachresezierten Patienten sind keine gravierenden Abweichungen bezüglich der bekannten epidemiologischen Daten vorhanden.

5.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Geschlechtsverteilung überwiegen die männlichen Patienten mit einem Verhältnis von ♂:♀ = 4,3:1 (♂: 81%, ♀: 19%), während die Männer im Durchschnitt mit einem Alter von 71 Jahren ein halbes Jahr jünger sind als die Frauen mit 71,5 Jahren.

Grimm et al haben in ihrer Studie mit einem mittleren Alter von 71 Jahren und einem Frauenanteil von 18% eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung [45]. In anderen Studien zu diesem Thema ist das Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 62,1 bis 66 Jahren jünger und der Anteil der weiblichen Probanden schwankt zwischen 8,8 und 29,3% [32, 99, 135].

Da weder in der hier vorliegenden Studie noch in einer der Vergleichsstudien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und der Residualtumorraten in der Nachresektion gefunden werden konnte, kann das höhere Alter des Patientenguts in dieser Studie ($p=0,82$) sowie der Anteil weiblicher Patienten vernachlässigt werden ($p=0,734$).

5.1.2 Anteil der muskelinvasiven Tumore

Die Muskelinvasivität muss am Patientenkollektiv aller Urothelkarzinome betrachtet werden und liegt mit 43 von 330 Tumoren im Universitätsklinikum Marburg bei 13%.

Sowohl in den Studien von Zurkirchen et al [135], Grimm et al [45] und Herr [60] werden mit 24,7% bis 36% muskelinfiltrierenden Tumoren höhere Anteile dieses Stadiums angegeben.

Unter Beachtung der genannten Studien sowie der Literatur welche Werte von 15-30% [7, 34, 37, 66, 127] angibt liegt der Anteil an muskelinvasiven Tumoren im Universitätsklinikum Marburg mit 13% deutlich niedriger. Dies ist am ehesten durch die heutzutage verbesserte Diagnostik und dadurch frühere Diagnose zu erklären.

5.1.3 Initiale Tumorklassifikation

In unserer Arbeit wurden 64,3% der Tumore als Stadium pTa klassifiziert, 30,7% als pT1 und bei 5,0% wurde die Diagnose Carcinoma in situ gestellt.

In verschiedenen Arbeiten findet man Werte bei der primären TUR-B von 12 - 75,6% für das Stadium pTa, 24,4 - 69,1% für das Stadium pT1 und 2,7 - 13,3% für ein Carcinoma in situ [15, 39, 45, 60, 70, 99, 135].

In der Literatur, bei Gallagher et al, liest man von 70% Mukosa assoziierten und 30% die Submukosa infiltrierenden Karzinomen [41]. Eine ähnliche Verteilung von 70% pTa-, 20% pT-1 und 10% pTis-Tumoren findet sich auch in der Arbeit von Kirkaly et [68].

Die große Variationsbreite der Vergleichsstudien zeigt, dass es in der initialen Tumorklassifikation keine Standardverteilung gibt. Auch in unserer Untersuchung, die sich nahe an die genannten Literaturangaben anlehnt, findet man keine Besonderheiten in der initialen Stadienverteilung die hervorzuheben wären.

5.1.4 Initialer Histologischer Differenzierungsgrad

Gut differenzierte Tumore wurden in der Erstresektion in 15,1%, mäßig differenzierte in 68,7% und schlecht differenzierte Karzinome in 16,2% der Fälle gefunden.

Der Differenzierungsgrad G1 wird in den Vergleichsstudien mit einer Häufigkeit von 7,3 - 43,2% angegeben, G2 mit 42,4 - 68,7% und G3 mit 5 - 41,8% [15, 32, 39, 70, 99, 135].

Beim Grading der Tumore scheint sich bisher keine übliche Verteilung der Differenzierungsstadien abgezeichnet zu haben, da in der Literatur zu diesem Thema kaum Angaben verfügbar sind.

Auch hier weisen, ähnlich der Tumorklassifikation, die einzelnen Differenzierungsgrade eine hohe Variation auf. Die grundlegende Rangfolge, welche auch bei der vorliegenden Arbeit vorhanden ist, bleibt erkennbar: Die gut und schlecht differenzierten Tumore sind ähnlich oft vertreten und stehen in der Häufigkeit an zweiter Stelle hinter den mäßig differenzierten Karzinomen.

5.2 Diskussion der untersuchten Parameter

Ziel unserer Arbeit war die Überprüfung der Residualtumorrates in der Nachresektion im Universitätsklinikum Marburg im Vergleich mit der aktuellen Studienlage. Zusätzlich sollten Risikofaktoren für das Vorhandensein eines Residualtumors im Rahmen der TUR-B-Nachresektion aus den Befunden der Primärresektion evaluiert werden.

5.2.1 Vergleich der Residualtumorrates in der Nachresektion

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde in 15,6% der Fälle der TUR-B-Nachresektion ein Karzinom gefunden.

Die Residualtumorrates in der Nachresektion liegt bei den meisten Vergleichsstudien zwischen 33 und 52% (S. 50, Tab. 21). Lediglich die Studien von Herr [60] und Brauers et al [14] weisen mit 75% und 64% höhere Residualtumorrates auf. Bei der häufig zitierten Studie von Herr ist die Qualität der primären TUR-B nicht standardisiert, da der Verfasser der Studie lediglich die Nachresektion durchführt. Damit kann er, wie der Autor auch selbst schreibt, keine Aussage über eine vollständige und sachgerechte Entfernung des Tumors bei der Primäroperation treffen, womit solch hohe Werte zu erklären sind. Auch der technische Fortschritt der verwendeten Gerätschaften darf bei der Betrachtung der Residualtumorrates in der Nachresektion nicht vernachlässigt werden. Sowohl die primäre TUR-B als auch die Nachresektion wurde in unserer Studie von den klinikeigenen Fachärzten oder Assistenzärzten unter Anleitung eines Facharztes durchgeführt. Damit besteht unserer Meinung nach keine Vergleichbarkeit zu der Studie von Herr, was die Residualtumorrates in der Nachresektion unserer Klinik auch bestätigt. Die Studie von Brauers et al beschäftigt sich zum einen ausschließlich mit Hochrisiko-Karzinomen, das heißt es liegt mindestens ein Stadium pT1G2 oder pT1G3 vor, zum anderen werden lediglich 42 Patienten untersucht, was verglichen mit den restlichen Arbeiten und unseren Daten eine geringe Fallzahl darstellt. Weiterhin ist in keiner Erstresektion Muskelanschnitt im Präparat vorhanden. Unter Beachtung dieser Tatsachen ist dieses hohe, und im Vergleich zu Herr doch noch um über 10% geringere, Residualtumorrates in der Nachresektion der Studie erklärbar. Die Diskussion der Auswirkung der Risikostratifizierung auf die Nachresektion findet in Kapitel 5.2.6 statt.

Die Residualtumorraten unserer Arbeit von 15,6% ist erfreulicherweise niedrig. Das mag daran liegen, dass sowohl pTa-, wie auch pT1-Patienten in die Auswertung der Studie aufgenommen wurden und nicht wie etwa bei Brauers et al [14], Divrik et al [32] oder Schwaibold et al [100] nur pT1-Tumore. Allerdings erhalten Köhrmann et al [70], Engelhardt et al [39], Schips et al [99], Grimm et al [45] und Zurkirchen et al [135] Ergebnisse für den Tumorfund in der Nachresektion im Bereich von 31,9 bis 36,4%, also gut 20% mehr als die jetzige Studie. Erklären könnte man dies durch die inhomogenen Patientengruppen im Bezug auf die Tumorstadien in den einzelnen Studien. Analog zu Brausi et al [15] kann man die Erklärung auch in einer Qualitätsdifferenz der TUR-B je nach Institution suchen, hier klar zugunsten des Universitätsklinikums Marburg.

Abschließend festzuhalten ist, dass die in der Literatur recht hohen Residualtumorraten in der Nachresektion, von bis zu 75% in Studien schon vorgekommen sind, diese jedoch keineswegs als repräsentativ anzusehen sind. Speziell für einen Patienten der die komplette Behandlung in einer einzigen Klinik, mit einer hohen Zahl an transurethralen Eingriffen, durchführen lässt sind heutzutage weit niedrigere Werte der Residualtumorraten in der Nachresektion zu erwarten, wie unsere Daten in unserer "high-volume" Ausbildungsklinik belegen. Je nach Risikostratifizierung kann es zu höheren Residualtumorraten kommen als die durchschnittlichen 34,1% (Herr, Brauers und Brausi ausgeschlossen), welche man bei den meisten Studien vorfindet. Eine Übersicht über die Studien ist in Tabelle 21 (S. 50) dargestellt.

<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten mit ReTUR</u>	<u>Tumorraten in der Nachresektion (%)</u>
Köhrmann [70]	1994	159	32,0
Herr [60]	1999	150	76,0
Brauers [14]	2001	42	64,0
Engelhardt [39]	2001	75	31,9
Brausi [15]	2002	2410	0 - 45,8
Schips [99]	2002	110	36,4
Grimm [45]	2003	78	33,0
Zurkirchen [135]	2004	214	32,2
Divrik [32]	2006	80	33,8
Schwaibold [100]	2006	136	52,0
aktuelle Studie [50]	2011	179	15,6

Tabelle 21: Residualtumorraten in der Nachresektion in den Vergleichsstudien

5.2.2 Residualtumorraten nach Tumorklassifikation

Bei Tumoren mit initialem Stadium pTa haben wir in unserer Arbeit in 13,0% Residualtumor gefunden, während im Initialstadium pT1 eine Rate von 20,0% vorzufinden ist. Die solitären Carcinoma in situ haben eine Rate von 22,2% gezeigt, werden jedoch wegen zu geringer Fallzahl (Tumorfund in der Nachresektion bei zwei von neun initialen pTis-Tumoren) nicht näher besprochen. Sieben Fälle haben ein Upstaging erfahren (S.40, Tab. 18).

Die Tumorraten in der Nachresektion bewegen sich in den Vergleichsstudien für das Stadium pTa zwischen 22 bis 38,7% und für das Stadium pT1 zwischen 32,9 bis 53% [39, 45, 70, 99, 135]. Eine Besonderheit stellt die Studie von Herr

[60] dar, die mit 72,2% für einen pTa-Tumor und 77,6% für einen pT1-Tumor entschieden höhere Werte erhebt (S. 52, Tab. 22). Warum diese Werte nach unserer Meinung nicht vergleichbar sind wurde schon in Abschnitt 5.2.1 erläutert.

Die Tumorklassifikation als Prognosefaktor für den Tumorfund in der Nachresektion wird kontrovers diskutiert: Sowohl Zurkirchen et al [135], Schips et al [99], Schwaibold et al [100] und auch Herr [60] finden in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen Tumorklassifikation und Tumorrates in der Nachresektion. Köhrmann et al [70] sprechen von überdurchschnittlichem Tumorfund in der Nachresektion bei Carcinoma in situ und Grimm et al [45] dagegen erheben einen statistischen Zusammenhang zwischen dem T-Stadium der Erstresektion und der Tumorrates in der Nachresektion dahingehend, dass ein höheres T-Stadium auch vermehrt Tumor in der Nachresektion bedingt ($p=0,04$).

In der hier vorliegenden Arbeit besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen der initialen Tumorklassifikation und der Tumorrates in der Nachresektion ($p=0,183$). Analog zu Köhrmann [70] weist das Carcinoma in situ eine höhere Rate an Tumor in der Nachresektion auf als die Stadien pTa oder pT1. 100% der pTis-Tumorrezidive haben ein Upstaging erfahren, jedoch sind aus der geringen Fallzahl ($n=2$) keine relevanten Schlüsse zu ziehen. Nichtsdestotrotz scheint eine Tendenz, wenn auch eine nicht signifikante, in Richtung höhergradiges T-Stadium zu bestehen, da in allen genannten Arbeiten [39, 45, 60, 70, 135], inklusive der vorliegenden, außer der von Schips et al [99], pT1-Tumore eine im Durchschnitt um etwa 14% höhere Residualtumorrates aufweisen (S. 52, Tab. 22).

<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten mit ReTUR</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei initialem Stadium pTa (%)</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei initialem Stadium pT1 (%)</u>	<u>Differenz pT1 - pTa (%)</u>
Köhrmann [70]	1994	159	27,0	34,0	7,0
Herr [60]	1999	150	72,2	77,6	5,4
Engelhardt [39]	2001	75	22,0	52,0	30,0
Schips [99]	2002	110	38,7	32,9	-5,8
Grimm [45]	2003	78	27,0	53,0	26,0
Zurkirchen [135]	2004	214	27,0	37,0	10,0
aktuelle Studie [50]	2011	179	13,0	20,0	7,0

Tabelle 22: Residualtumorrare in der Nachresektion nach Tumorklassifikation

5.2.3 Residualtumorrates nach histologischer Differenzierung

Unsere Daten zeigen, dass die Tumore in der Nachresektion in 14,8% der Fälle im Stadium G1 vorliegen, in 13,8% im Stadium G2 und in 24,1% der Befunde im Stadium G3. Ein Upgrading beobachtete man bei 2,8% der Tumoren (S. 41, Tab. 19).

Tabelle 23 (S. 54) gibt eine Übersicht über die Studien, welche die Residualtumorrates in der Nachresektion nach Grading aufgelistet haben. Man findet Werte für gut differenzierte Karzinome von 5,8 bis 24%, für mäßig differenzierte Tumore von 25 bis 38,2% und für schlecht differenzierte Karzinome von 41,3 bis 62,5% [32, 39, 70, 99].

Trotz der, auch in den einzelnen Studien, relativ klar mit der Verschlechterung des Differenzierungsgrades ansteigenden Tumorrates in der Nachresektion ist ein signifikanter Zusammenhang selten nachweisbar. Schips et al [99] sprechen in ihrer Studie von einer höheren Tendenz der Residualtumorrates bei multifokalen high-risk-Karzinomen, welche per Definition ein schlechtes Differenzierungsstadium besitzen. Diese Tatsache wird im Kapitel 5.2.6 (Diskussion der Risikostratifizierung) besprochen. Zurkirchen et al [135] beschreiben eine nicht signifikante Tendenz zur Tumorpersistenz bei high-grade-Läsionen. Köhrmann et al [70] beschreiben einen überdurchschnittlich häufigen Tumorfund in der Nachresektion bei G3-Karzinomen. Engelhardt et al [39] stellen fest, dass die Tumorrates in der Nachresektion direkt proportional mit dem Dedifferenzierungsgrad steigt und dass G3-Karzinome signifikant häufiger Tumor in der Nachresektion aufweisen (keine Angaben zum p-Wert). Grimm et al [45] erheben, genau wie Divrik et al [32] klar eine Korrelation zwischen verringertem Differenzierungsgrad und erhöhtem Tumorfund in der Nachresektion (Grimm et al: $p < 0,04$, Divrik et al: $p = 0,009$). In der Studie von Divrik et al werden nur pT1-Patienten untersucht, sodass man einen Einfluss des Stagings ausschließen kann.

Die vorliegende Studie kann bei einer hohen Patientenzahl statistisch keinen Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Tumorrates in der Nachresektion herstellen ($p = 0,323$). Eine Tendenz zur Tumorpersistenz bei schlechter differenzierten Tumoren ist bei einer um fast 10% höheren Tumorrates in der Nachresektion bei G3-Karzinomen analog zu Zurkirchen et al [135] und Köhrmann et al [70] vorhanden (S. 54, Tab. 23).

<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten mit ReTUR</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei initialem Stadium G1 (%)</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei initialem Stadium G2 (%)</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei initialem Stadium G3 (%)</u>
Köhrmann [70]	1994	159	24,0	32,0	63,0
Engelhardt [39]	2001	75	10,0	25,0	52,0
Schips [99]	2002	110	-	26,8	41,3
Grimm [45]	2003	78	11,0	36,0	54,0
Divrik [32]	2006	80	5,8	38,2	62,5
aktuelle Studie [50]	2011	179	14,8	13,8	24,1

Tabelle 23: Residualtumorrare in der Nachresektion nach histologischem Differenzierungsgrad

5.2.4 Einfluss von Upstaging und Upgrading

In unserer Studie haben wir eine Verschlechterung des T-Stadiums in 3,9% der gesamten nachresezierten Fälle beobachtet. Eine schlechtere histologische Differenzierung ergab sich bei 2,8% aller Tumoren. Eine Änderung der Therapie kam in 3,4% der gesamten Fälle vor.

Relativ zu den 28 Karzinom-positiven Nachresektionen ergibt sich damit eine Upstaging-Rate von 25%, sowie eine Upgrading-Rate von 17,9%. Eine Therapieanpassung wurde in 21,4% der Fälle vorgenommen (S. 57, Tab. 24). Da für einen Wechsel des Therapieregimes maßgeblich das Upstaging verantwortlich war und nur in Einzelfällen das Upgrading, wird allein das Upstaging als relevanter Faktor besprochen.

Während ein Upstaging von einem pTa zu einem pT1 oder pTis Befund mit einer zweiten Nachresektion verknüpft ist, führt die Entwicklung zu einem muskelinvasiven Tumor meist zu einer Therapieänderung. Die adäquate Therapie dieser aggressiveren Tumorentität stellt die Zystektomie und damit den Verlust der Blase dar. Die Häufigkeit des Upstagings in den Vergleichsstudien, sowie ein eventueller Wechsel des Therapieschemas, ist in Tabelle 24 (S. 57) dargestellt. Nicht immer ist ein Upstaging auch mit einer Änderung der Therapie verbunden, zu sehen bei Köhrmann et al [70] und der vorliegenden Studie. Herr [60] etwa führen in 33% der Fälle eine Änderung des Therapieschemas durch, davon jedoch nur in 20,7% wegen Upstaging und in 12,3% aufgrund von Downstaging der Patienten. Engelhardt et al [39], Zurkirchen et al [135] und Divrik et al [32] machen keine Angaben ob das Upstaging in ihren Studien auch zu einer Änderung der Therapie führt. Da es sich, außer bei Zurkirchen, jedoch maßgeblich um Fälle dreht, welche in der Nachresektion ein Carcinoma in situ oder muskelinvasives Wachstum zeigen, kann man davon ausgehen, dass alle Karzinome, die upgestaged wurden, auch eine Therapieänderung erfahren haben. Grimm et al [45] sehen ein Upstaging in 12% ihrer Fälle. In 4% verändert sich das T-Stadium zu einem muskelinvasiven Tumor, was sicher eine Therapieänderung nach sich zieht. Wie der Progress beziehungsweise das weitere Therapieregime in den restlichen 8% aussieht wird nicht erwähnt. Bei Brauers et al [14], Schips et al [99] und Schwaibold et al [100] ist jedes Upstaging mit einer Anpassung des Therapieschemas einhergegangen (S. 58, Tab. 25).

Unsere Arbeit positioniert sich damit sowohl bei den Upstaging-Raten als auch bei den Therapieänderungen im niedrigen Bereich. Relevant sind diejenigen welche eine Änderung des Therapieregimes nach sich ziehen. Lässt man die Arbeiten von Herr und Brauers et al [14], aus den schon in Abschnitt 5.2.1 genannten Gründen, außer Acht, so muss ein Risiko von ungefähr 1 - 18% angenommen werden, dass die Nachresektion eine folgenschwere Änderung der Therapie herbeiführt.

<u>Veränderung der T- und G-Stadien der Tumore in der Nachresektion</u>	<u>Anzahl</u>	<u>% (n=179)</u>	<u>% (n=28)*</u>
Upstaging	7	3,9	25,0
Upgrading	5	2,8	17,9
Unverändert	14	7,8	50,0
Downstaging	2	1,1	7,1
Downgrading	2	1,1	7,1
<u>Therapiewechsel durch Nachresektion</u>	<u>Anzahl</u>	<u>% (n=179)</u>	<u>% (n=28)</u>
ja	6	3,4	21,4
nein	22	12,3	78,6

Tabelle 24: Veränderung der T- und G-Stadien der Tumore in der Nachresektion

* Ein Tumor hat sowohl ein Upstaging wie auch ein Upgrading erfahren. Ein weiterer Tumor hat ein Upstaging kombiniert mit einem Downgrading erfahren. Da die Anzahl von 28 Patienten als Grundgesamtheit angenommen wird ergeben die kumulativen Werte hier nicht 100%.

<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten mit ReTUR</u>	<u>Upstaging (%)</u>	<u>Änderung des Therapieregimes (%)</u>
Köhrmann [70]	1994	159	8,2	0,6
Herr [60]	1999	150	20,7	33,0
Brauers [14]	2001	42	24,0	24,0
Engelhardt [39]	2001	75	1,3	---
Schips [99]	2002	110	7,3	7,3
Grimm [45]	2003	78	12,0	---
Zurkirchen [135]	2004	214	3,3	---
Divrik [32]	2006	80	7,5	---
Schwaibold [100]	2006	136	17,6	17,6
aktuelle Studie [50]	2011	179	3,9	3,4

Tabelle 25: Auswirkung des Upstagings in den Vergleichsstudien

5.2.5 Residualtumorraten nach Wachstumsverhalten

Unsere Daten zeigen bei multifokalem Erstbefund in 20,2% der Fälle einen Residualtumor in der Nachresektion. Im Gegensatz dazu findet sich bei primär unilokulären Karzinomen eine Residualtumorraten von 5,7% in der Nachresektion, was statistisch einen signifikanten Unterschied darstellt ($p=0,012$).

In den Studien von Schips et al [99], Divrik et al [32] und Köhrmann et al [70] werden Tumorraten in der Nachresektion für multifokale Tumore im Erstbefund von 26,5 bis 45% und für unifokale Tumore im Erstbefund von 20 bis 28,6% angegeben (S. 61, Tab. 26).

Einer der Hauptpunkte der Studie von Brausi et al [15] in ihrer Übersichtsarbeit von 7 EORTC-Studien war der Einfluss des Wachstumsverhaltens auf den Tumorfund in der damals üblichen Kontrollzystoskopie drei Monate später. Sie erheben Werte für multifokale Tumore von 7,4 bis 45,8% und für unifokale Tumore von 0 bis 15,4%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Wachstumsverhalten bei der primären TUR-B in einem klaren Zusammenhang mit der Residualtumorraten steht. Schips et al [99] sprechen von einem Trend zu höheren Residualtumorraten bei multifokalen T1G3-Karzinomen, können jedoch statistisch keine Signifikanz nachweisen. Zurkirchen et al [135] und Köhrmann et al [70] erheben eine Tendenz zu vermehrten Residualtumoren bei Multifokalität, wiederum ohne statistisch signifikanten Zusammenhang. Schwaibold et al [100] finden in ihrer Arbeit, die nur pT1 Patienten einschließt, eine definitive Korrelation der Residualtumorraten mit dem Wachstumsverhalten ($p<0,05$). Grimm et al [45] und Divrik et al [32] stellen in ihren Studien keinen Zusammenhang zwischen Residualtumorraten in der Nachresektion und dem Wachstumsverhalten fest. Dass dieser Zusammenhang in den beiden letztgenannten Studien nicht hergestellt werden kann, könnte an der untersuchten Fallzahl liegen. Die Patientenanzahl dieser beiden Studien ist, mit 80 Patienten, um mindestens 30 Patienten (etwa 27%) geringer als die der anderen Studien, bei welchen immer zumindest eine Tendenz vorgefunden wird (S. 50, Tab. 21 listet alle Studien mit Patientenanzahlen auf).

In unserem Patientenkollektiv von 179 Patienten besteht, ähnlich der Studie von Schwaibold et al [100], ein statistischer Zusammenhang zwischen Wachstumsverhalten und Residualtumorraten in der Nachresektion

dahingehend, dass ein multilokuläres Tumorwachstum in der primären TUR-B zu einem erhöhten Tumorfund in der Nachresektion führt ($p=0,012$). Im Zuge der Ergebnisse dieser Arbeit und auch der vorher genannten Studien kann die Multifokalität damit als relevanter Risikofaktor für den Tumorfund im Rahmen der Nachresektion angesehen werden.

<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten mit ReTUR</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei primär multifokalem Befund (%)</u>	<u>Tumor in der Nachresektion bei primär unifokalem Befund (%)</u>
Köhrmann [70]	1994	159	45,0	24,0
Brausi [15]	2002	2410	7,4 - 45,8	0 - 15,4
Schips [99]	2002	110	26,5	28,6
Divrik [32]	2006	80	37,0	20,0
aktuelle Studie [50]	2011	179	20,2	5,7

Tabelle 26: Residualtumorraten in der Nachresektion nach Wachstumsverhalten

5.2.6 Residualtumorrates nach Risikostratifizierung

In der Intermediär-Risikogruppe wurde in unserem Patientenkollektiv in der Nachresektion bei 14,0% der Betroffenen ein Tumor gefunden, während die Hochrisikogruppe eine signifikant höhere Rate von 24,1% zu verzeichnen hat.

Die Risikostratifizierung nach EAU-Kriterien (S. 17, Tab. 3) wurde zur Rezidiv- und Progressionsprognose entwickelt. Ob sie ebenfalls im Zuge der Prognose der Tumormasse in der Nachresektion genutzt werden kann soll anhand der erhobenen Daten diskutiert werden.

Die Risikostratifizierung ist ein Parameter, der die Tumorklassifikation, die histologische Differenzierung, das Vorhandensein eines Carcinoma in situ, die Größe des Tumors, sowie die Rezidivhäufigkeit und die Fokalität zusammen fasst. Für die Einteilung nach Risikogruppen hat sich gemäß Tabelle 3 (S. 17) ein vereinfachtes Schema eingebürgert, welches sich maßgeblich nach der Tumorklassifikation und dem Grading, richtet [14, 39, 99]. So stellen die TaG1-Tumore die Niedrig-Risikogruppe dar, die T1G3-Tumore und Carcinoma in situ die Hochrisikogruppe und alles dazwischen gehört der Intermediären Risikogruppe an.

Bei keiner der zitierten Vergleichsstudien wird explizit eine vorhandene oder nicht vorhandene Korrelation mit einer Risikogruppe oder der Risikostratifizierung erwähnt. Köhrmann et al [70] sprechen von überdurchschnittlich häufigem Tumor in der Nachresektion bei Vorhandensein von Cis, multifokalen und schlecht differenzierten Läsionen, was drei der sechs Parameter der ursprünglichen Stratifizierung entspricht, jedoch weder über den originalen noch den vereinfachten Score Aussagen zulässt. Grimm et al [45] erheben eine Korrelation sowohl zwischen T-Stadium als auch G-Stadium mit der Residualtumorrates in der Nachresektion, während das Tumolvolumen als möglicher Einflussparameter diskutiert wird. Das Wachstumsverhalten sowie die rezidivfreie Zeit sind in dieser Studie nicht signifikant. Damit wurden zwar bis auf ein vorhandenes Carcinoma in situ alle Parameter des Original-Scores abgedeckt, jedoch mit widersprüchlichem Ergebnis, sodass hier keine Aussage möglich ist. Nähme man lediglich T- und G-Stadium als Stratifizierungsparameter müsste man in dieser Studie von einer Korrelation mit der Tumormasse in der Nachresektion ausgehen, da beide positiv mit der Tumorrates in der Nachresektion korrelieren. Brauers et al [14] untersuchten nur

high-risk-Karzinome (pT1G2/G3) und fanden eine Residualtumorrates in der Nachresektion von 64%. Obwohl in dieser Arbeit keine Signifikanzen erhoben werden ist ein solch hoher Wert, verglichen mit den restlichen Studien, Herr [60] ausgeschlossen, durchaus aussagekräftig. Schips et al [99] stellen eine Tendenz zu erhöhter Residualtumorrates bei multifokalen Hochrisiko-Karzinomen fest. Bei den übrigen Vergleichsstudien [32, 39, 100, 135] korreliert maximal ein Parameter des Stratifizierungs-Scores mit der Residualtumorrates auf signifikantem Niveau, die restlichen werden entweder nicht erhoben oder zeigen keine Korrelation, sodass kein objektiver Vergleich möglich ist.

Als Endpunkt kann daher, auch mangels Vergleichbarkeit, das Ergebnis unserer Arbeit gelten: Es besteht statistisch ein Zusammenhang zwischen der vereinfachten Risikostratifizierung nach T- und G-Stadium und dem Tumorrisiko in der Nachresektion ($p < 0,01$).

5.2.7 Residualtumorrates in der Nachresektion nach Ausbildungsgrad des Operateurs

Bei Fachärzten zeigen unsere Daten in 14,7% Residualtumor im Rahmen der Nachresektion während auf nicht fachärztlicher Seite die Residualtumorrates in der Nachresektion bei 16,3% liegt.

Die Übersichtsarbeit von Brausi et al [15] vergleicht mehrere Institutionen und erhebt Differenzen in der Residualtumorrates der Nachresektion die sich nicht durch die Charakteristika der Patienten erklären lassen. Sie schließen daraus, dass die Qualität der TUR-B einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis hat. Dem kann man nach unserer Meinung und der von Divrik et al [32] zustimmen, nicht jedoch der manchmal daraus abgeleiteten Aussage, dass der Ausbildungsgrad des Operateurs, innerhalb einer Institution, einen Faktor der Ergebnisqualität darstellt. Die Studien, die bei Brausi et al [15] verglichen werden, wurden von 1979 bis 1989 durchgeführt, vor 30-40 Jahren, einer Zeit in der es, auch nach Aussagen der Autoren, weder Videokontrolle noch ähnlich gutes Instrumentarium, wie heutzutage, gab. Eine signifikante Differenz der TUR-B-Operation, zwischen "Facharzt" und "Nicht-Facharzt" im Beisein des Facharztes, wie Operationen heutzutage üblich sind, kann man aus dieser Studie für die heutige Zeit unserer Meinung nach nicht ableiten. Zurkirchen et al [135] finden eine Tendenz zum besseren Ergebnis beim Assistenzarzt, unter

Anleitung des Facharztes, und erklären dies mit der Möglichkeit, dass Fachärzte schwerere Fälle zu therapieren haben als die nicht-Fachärzte. Auch Vögeli et al [130] sehen es im Fazit ihrer Studie aus 2002 als bewiesen an, dass unterschiedliche Ausbildungsgrade keine signifikante Auswirkung auf das Ergebnis der TUR-B Operation haben.

Unsere in einer universitären Ausbildungsklinik durchgeführte Studie reiht sich bei den vorher genannten ein und verstärkt den vorliegenden Konsens: Ein signifikanter Unterschied ergibt sich bezüglich des Ausbildungsgrades des Operateurs im Zusammenhang mit der Residualtumorraten in der Nachresektion nicht ($p=0,74$).

5.3 Notwendigkeit der Nachresektion

Eine signifikante Korrelation mit der Residualtumorraten wurde sowohl im Zusammenhang mit dem Wachstumsverhalten als auch mit der Risikostratifizierung gezeigt. Tumorklassifikation und Grading haben die Tendenz bei höhergradigen Tumoren vermehrt einen Karzinomfund in der Nachresektion vorzuweisen. Etwa 3,5% der Tumore zeigen in der Nachresektion ein Upstaging, welche eine Änderung des Therapieschemas nach sich zieht.

Herr [60] zeigt in seiner Studie, dass bei ungesicherter Qualität der Erstresektion eine Nachresektion zwingend erforderlich ist, da nur so eine richtige Einschätzung des Tumorleidens des Patienten möglich ist. Brauers et al [14] erörtern, dass das Ergebnis der Nachresektion für Hochrisiko-Tumore enorm wichtig ist, falls man eine weitere organerhaltende Therapie anstrebt. Ein tumorfreier Befund in der Nachresektion führt in dieser Studie zur Möglichkeit der Organerhaltung in 100% der Fälle. Engelhardt et al [39] sehen die Nachresektion bei schlecht differenzierten Karzinomen indiziert, bei gut und mäßig differenzierten Tumoren würde ihrer Meinung nach eine Zystoskopie ausreichen. Schips et al [99] sehen einen Nutzen der Nachresektion für T1G3-Tumore und insgesamt für ein Drittel der nachresezierten Patienten. Sie empfehlen bei nicht muskelinvasiven Karzinomen die Re-TUR unabhängig von Staging und Grading. Auch Zurkirchen et al [135] legen die Nachresektion, bei allen Patienten mit Blasentumoren in einem Stadium kleiner pT2 nahe aufgrund der Aussage, dass 18% der pTa-Tumore in der Nachresektion zu infiltrierenden Karzinomen upgestaged werden. Diese 18% (n=5 von 27) beziehen sich allerdings auf die 27 nachresezierten pTa-Karzinome und nicht wie bei allen anderen Studien auf die Grundgesamtheit aller nachresezierten Patienten. Würde man alle 214 Fälle der Studie, sowie alle therapielevanten Änderungen der Tumorklassifikation, zugrunde legen, ergibt sich eine Rate von 3,3%, ähnlich dem in dieser Studie erhobenen Anteil. Auch Köhrmann et al [70] sprechen sich für eine uneingeschränkte Nachresektion aus solange man nicht direkt zystektomiert. Schwaibold et al [100] ziehen in ihrer Studie, in der alleine pT1-Patienten behandelt werden, das Fazit, dass eine zweite Resektion unumgänglich ist, da in knapp 18% der Fälle durch die Nachresektion eine Anpassung des Therapieschemas vorgenommen werden muss.

Grimm et al [45] untersuchen in ihrer Studie eine Gruppe Gr1 "mit Nachresektion" mit 78 Patienten im Vergleich zu einer Gruppe Gr2 "ohne Nachresektion" mit 36 Patienten (S. 67, Tab. 27). Die Patienten leiden an Tumoren des Stadiums pTa (Gr1: 78%, Gr2: 69%) und pT1 (Gr1: 22%, Gr2: 31%) und wurden fünf Jahre lang beobachtet. Die rezidivfreie Überlebensrate in den Jahren 1, 2 und 3 in der Gruppe Gr1 beträgt 82%, 71% und 68%, während bei der Gruppe Gr2 Raten von 79%, 43% und 39% erhoben wurden. Die Nachresektion ist damit statistisch signifikant für die Rezidivrate ($p < 0,03$). Als Fazit empfehlen Grimm et al diese Zweitoperation mindestens bei Hochrisikopatienten. Allerdings ist diese Studie nicht randomisiert und die Patientenanzahl speziell in der Gruppe Gr2 ist mit 36 Patienten relativ gering. Divrik et al zeigen in 2 Studien, die nur pT1-Patienten behandeln, dass die Nachresektion nicht nur positive Auswirkungen auf die Tumorraten in der Nachresektion sondern auch auf das Rezidivverhalten hat (S. 67, Tab. 27). In der Studie von 2006 [30], beträgt die Anzahl von Fällen ohne Rezidiv im ersten, zweiten und dritten Jahr für die Gruppe "mit Nachresektion" 86,4%, 77,7% und 68,7%, entgegen der Gruppe "ohne Nachresektion" entsprechend mit 47,1%, 42,3% und 37,0%. Dies gilt besonders für G2-3-Karzinome ($p < 0,001$), bei gut differenzierten Tumoren war lediglich eine Tendenz zum besseren Outcome in der Gruppe "mit Nachresektion" vorhanden. In ihrer zweiten Studie von 2010 [31], die ebenfalls nur pT1-Patienten behandelt, werden nach einem, drei und fünf Jahren, in der Gruppe "mit Nachresektion" rezidivfreie Überlebensraten von 82%, 65%, und 59% erhoben, sowie in der Gruppe "ohne Nachresektion" von 57%, 37% und 32%. Sowohl für die Rezidiv- ($p = 0,001$), als auch für die Progressionsrate (6,5% vs. 23,5%, $p = 0,007$), kann in dieser Studie ein signifikanter Einfluss der Nachresektion gezeigt werden. Weiterhin hat die Fokaltität einen Einfluss auf die Progression ($p = 0,035$) und das Grading (niedrig vs. hoch) einen Einfluss auf die Rezidivrate ($p = 0,023$).

				Rezidivfreies Überleben nach			
<u>Erstautor</u>	<u>Veröffentlichungs- jahr</u>	<u>Patienten</u>	<u>Anzahl</u>	<u>einem Jahr (%)</u>	<u>zwei Jahren (%)</u>	<u>drei Jahren (%)</u>	<u>fünf Jahren (%)</u>
Grimm [45]	2003	mit ReTUR	78	82,0	71,0	68,0	-
		ohne ReTUR	43	79,0	43,0	39,0	-
Divrik [30]	2006	mit ReTUR	74	86,4	77,7	68,7	-
		ohne ReTUR	68	47,1	42,3	37,0	-
Divrik [31]	2010	mit ReTUR	93	82,0	-	65,0	59,0
		ohne ReTUR	98	57,0	-	37,0	32,0

Tabelle 27: Rezidivfreie Überlebensrate in den Vergleichsstudien

Abschließend bleibt festzuhalten, dass es keine Studie gibt, welche die Nachresektion als unnötig ansieht und, dass alle Autoren sich einig sind, dass bei Hochrisiko-Patienten und den schlecht differenzierten Karzinomen eine Nachresektion indiziert ist.

Unsere Studie kann sich diesen Aussagen in allen Punkten anschließen. Im Zuge unserer Ergebnisse sehen wir die Nachresektion bei jedem multifokalen Tumor, unabhängig von Staging und Grading, sowie bei jedem Hochrisikotumor als eindeutig indiziert an. Grimm et al [45] und Divrik et al [31, 32] haben weiterhin gezeigt, dass diese zweite Resektion sich auch positiv auf die Rezidiv- und Progressionsraten auswirkt.

Unter Beachtung des gesamten Studienkollektivs ziehen wir in unserer vorliegenden Arbeit folgende Schlüsse:

1. Eine Nachresektion ist bei Hochrisikopatienten, nach Risikostratifizierung der EAU, unumgänglich, vor allem auch im Zuge der Entscheidungsfindung ob die Blase erhalten werden kann.
2. Bei Multifokalität muss eine Nachresektion angeschlossen werden, unabhängig von den restlichen Tumorcharakteristika.
3. Bei Patienten mit intermediärem Risiko muss anhand weiterführender Studien gezeigt werden ob die TUR-B-Nachresektion fester Bestandteil des Therapieregimes bleibt oder ob zystoskopische Kontrollen ausreichen würden.
4. Es existieren keine Unterschiede in der Qualität der Resektionen zwischen Facharzt und Nicht-Facharzt, wie die Daten an unserer "high-volume" Ausbildungsklinik belegen.

6. Zusammenfassung

Das Karzinom der Harnblase stellt das fünfthäufigste Malignom der westlichen Welt, sowie den zweithäufigsten bösartigen Tumor der ableitenden Harnwege nach dem Prostatakarzinom, dar [7, 127]. Mit 70 bis 85% machen die oberflächlichen Läsionen den Großteil dieser Erkrankung aus [7, 34, 37, 66, 127]. Die transurethrale Resektion der Harnblase kann für diese Gruppe von Tumoren sowohl Diagnostik als auch Therapie in einem sein. Allerdings zeigte sich in bis zu 75% der Fälle in der Nachresektion, welche vier bis sechs Wochen später angeschlossen wird, ein Residualtumor [60].

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin zu verifizieren, ob solch enorm hohe Werte zum heutigen Zeitpunkt tatsächlich noch zu erwarten sind. Zusätzlich sollten Risikofaktoren für das Vorhandensein eines Tumors in der Nachresektion (Staging, Grading, Fokalität, Risikostratifizierung und Ausbildungsgrad des Operateurs) evaluiert werden.

Im Zeitraum zwischen 01.01.2005 und 31.12.2008 wurden in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Marburg insgesamt 555 transurethrale Resektionen durchgeführt. Ein Urothelkarzinom wurde bei 332 der Patienten histologisch gesichert, von welchen 287 Karzinome nicht muskelinvasiv waren. 179 dieser 287 Patienten haben etwa 4 Wochen nach der primären TUR-B aufgrund der EAU-Risikostratifizierung eine TUR-B-Nachresektion erhalten. Diese 179 Patienten bilden die Grundgesamtheit, auf welcher diese Studie aufgebaut ist. Insgesamt wurden 145 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 71 Jahren und 34 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 71,5 Jahren untersucht. Das Verhältnis beträgt ♂:♀ = 4,3:1 und der männliche Anteil ist mit 81,0% größer als der weiblicher Patienten mit 19,0%.

Die Residualtumorraten liegen in unserer Studie bei 15,6%. Signifikanter Parameter zur Vorhersage des Tumorrisikos im Rahmen der Nachresektion sind die Multifokalität ($p=0,012$) sowie die Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe ($p<0,01$). Tendenzen zu erhöhter Tumorraten waren bei höherem Staging und Grading zu sehen. Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad des Operateurs

haben an unserer "high-volume" Universitätsklinik statistisch keinen Einfluss auf die Residualtumorraten im Rahmen einer TUR-B-Nachresektion.

Für Staging, Grading und Fokalität findet man in unterschiedlichen Studien unterschiedliche Ergebnisse, sodass eine definitive Aussage über deren Wertigkeit nicht möglich ist. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und in Übereinstimmung mit dem Großteil der publizierten Studien können folgende Aussagen getroffen werden:

Eine Multifokalität oder eine Einteilung des Tumors in die Hochrisikogruppe in bzw. nach der primären TUR-B bedingt eine erhöhte Residualtumorraten in der Nachresektion. Dies stellt eine absolute Indikation zur Nachresektion dar, im Falle der alleinigen Multifokalität unabhängig von der Tumorklassifikation oder der histologischen Differenzierung im Erstbefund. Sowohl bei höherer Tumorklassifikation als auch bei niedrigerer histologischer Differenzierung liegt eine Tendenz zu erhöhtem Tumorfund in der Nachresektion vor. Diese Tendenz sollte zwecks bestmöglicher Tumorkontrolle mit einer Nachresektion therapiert werden.

Für die Residualtumorraten in der Nachresektion sind, nach den Erkenntnissen unserer Studie, Werte im Bereich von knapp 16% zu erwarten. Weiterhin führt die Nachresektion in 1 - 18% aufgrund von Upstaging zu einer signifikanten Änderung des Therapieregimes.

Bei minimaler Morbidität und Mortalität gibt die Nachresektion sowohl dem Patienten die Sicherheit, dass der Tumor zum momentanen Zeitpunkt makroskopisch und mikroskopisch komplett entfernt wurde, als auch den Ärzten, im Falle eines Tumorfundes oder einer Tumorprogression, die notwendige diagnostische Kapazität um dem Betroffenen die bestmögliche onkologische Therapie und damit auch Lebensqualität zu ermöglichen. Die Nachresektion stellt damit weiterhin das Mittel der Wahl zur Kontrolle von nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen der Harnblase dar.

7. Abstract

Carcinoma of the Bladder represents the fifth most common malignant tumor of the western world as well as the second most common tumor of the urinary tract after prostate cancer. 70 to 85% of all bladder carcinomas are non-muscle invasive tumors. Transurethral resection of the bladder-tumors (TUR-B) is used both for diagnosis and treatment for this type of cancer. Unfortunately studies have shown that treatment alone with TUR-B is not sufficient due to residual tumor in a second resection (re-TUR) four to six weeks later in up to 75%.

The purpose of this examination was the verification or negation of such high values for residual tumor in re-TUR in modern-day surgery as well as the evaluation of prognostic parameters for residual cancer in re-TUR (staging, grading, number of tumors, EAU risk score, surgeon's level of education).

In the time between 01/01/2005 and 12/31/2008 a number of 555 transurethral resections have been performed in the university hospital of Marburg. A transitional cell carcinoma (TCC) was found in 332 of the patients and a total of 287 tumors were non-muscle invasive. 179 of those 287 patients received a re-TUR within 4 weeks after the initial TUR-B. These 179 patients represent the population on which this study is based. 145 men (81.0%) with an average age of 71 years and 34 women (19.0%) with an average age of 71,5 years were included (ratio ♂:♀ = 4,3:1).

The rate of residual tumor in our high-volume university hospital after reTUR is 15.6%. Of the examined prognostic factors tumor-multifocality ($p=0.012$) as well as the tumor being a "high risk tumor" ($p<0,01$) was statistically significantly related to the rate of residual tumor in re-TUR. Tendencies to higher rates of residual tumor could be shown by using stage and grade. Age, gender and surgeon's level of education do not impact the rate of residual tumor in re-TUR.

The values of staging and grading as prognostic factors were discussed in different studies with varying results, therefore we cannot draw a definite conclusion concerning their value. With our study as main factor and in agreement with most of the published studies we state the following facts:

Multiple tumors in the initial TUR-B lead to a higher rate of residual cancer in re-TUR and therefore represent an indication for re-TUR independent of staging or grading of the primary tumor. The same is true for high-risk carcinomas which also lead to significantly higher residual tumor in re-TUR and should therefore always be treated with a second transurethral resection of the bladder. Higher staging as well as higher grading shows a non significant tendency to more residual cancer in re-TUR.

Our study finds a rate of residual tumor for re-TUR of roughly 16%. In 1 - 18% this second operation changes treatment strategy significantly because of upstaging.

With a minimum of morbidity and mortality not only can re-TUR insure the patients of the macroscopically complete excision of the tumor at this point of time, it also is the necessary diagnostic tool which enables physicians to treat patients most efficiently and therefore guarantee a maximum amount of quality of life. Concluding we can say that re-TUR still is the first choice for controlling non muscle invasive bladder cancer.

8. Abkürzungsverzeichnis

AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
Cis	Carcinoma in situ der Harnblase
CT	Computer Tomographie
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
MDCTU	Multi-Detektor Computer Tomographie Urographie
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
MMC	Mitomycin C
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cis-Platin
NMIBC	Non Muscle Invasive Bladder Cancer (Englisch) nicht muskelinvasiver Blasenkrebs
PDD	Photodynamische Diagnostik
PET	Positronen Emissions Tomographie
PET-CT	Positronen Emissions Tomographie - Computer Tomographie
ReTUR	transurethrale Nachresektion der Harnblase
Tis	Carcinoma in situ der Harnblase
TUR-B	transurethrale Resektion der Harnblase
UICC	Union International Contre le Cancer

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher Histologien der Harnblasentumore.....	5
Tabelle 2: Substanzen zur Instillationsprophylaxe bei nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen	16
Tabelle 3: Wahrscheinlichkeiten eines Rezidivs oder einer Progression oberflächlicher Urothelkarzinome nach Risikogruppen	17
Tabelle 4: Empfehlungen der EAU zur Prophylaxe bei oberflächlichen Urothelkarzinomen	18
Tabelle 5: Formen der Harnableitung.....	19
Tabelle 6: Stadienverteilung nicht muskelinvasiver Urothelkarzinome bei Erstdiagnose	22
Tabelle 7: genaue Klassifizierung der Kategorie "kein Urothelkarzinom"	29
Tabelle 8: Stagingverteilung aller Urothelkarzinome	30
Tabelle 9: Grading aller Urothelkarzinome	31
Tabelle 10: Infiltrationstiefe der Urothelkarzinome	31
Tabelle 11: Grading nicht muskelinvasiver Urothelkarzinome.....	32
Tabelle 12: Stagingverteilung des nachresezierten Kollektivs anhand des T-Stadiums der primären TUR-B.....	35
Tabelle 13: Grading des nachresezierten Kollektivs anhand des G- Stadiums der primären TUR-B.....	35
Tabelle 14: Stagingverteilung der Urothelkarzinome in der Nachresektion	37
Tabelle 15: Histologischer Differenzierungsgrad der Urothelkarzinome in der Nachresektion	37

Tabelle 16: Stagingverteilung der Urothelkarzinome in der zweiten Nachresektion	38
Tabelle 17: Einfluss des Geschlechts auf die Residualtumorraten in der Nachresektion	39
Tabelle 18: Residualtumorraten nach Tumorklassifikation	40
Tabelle 19: Residualtumorraten nach histologischer Differenzierung.....	41
Tabelle 20: Residualtumorraten nach Risikogruppen.....	43
Tabelle 21: Residualtumorraten in der Nachresektion in den Vergleichsstudien	50
Tabelle 22: Residualtumorraten in der Nachresektion nach Tumorklassifikation.....	52
Tabelle 23: Residualtumorraten in der Nachresektion nach histologischem Differenzierungsgrad	54
Tabelle 24: Veränderung der T- und G-Stadien der Tumore in der Nachresektion	57
Tabelle 25: Auswirkung des Upstagings in den Vergleichsstudien.....	58
Tabelle 26: Residualtumorraten in der Nachresektion nach Wachstumsverhalten.....	61
Tabelle 27: Rezidivfreie Überlebensrate in den Vergleichsstudien.....	67

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorklassifikation der Harnblasentumore	9
Abbildung 2: Sonographisches Bild eines Blasentumores	11
Abbildung 3: Endoskopische Bild eines Blasentumores	12
Abbildung 4: Altersstruktur des Patientenkollektivs	27
Abbildung 5: Verteilung aller vorhandenen Histologien im Rahmen der primären TUR-B	29
Abbildung 6: Altersstruktur der Patienten der Nachresektion	34
Abbildung 7: Histologisches Ergebniss der Nachresektion	36
Abbildung 8: Residualtumorrare nach Wachstumsverhalten	42
Abbildung 9: Residualtumorrare in der Nachresektion nach Ausbildungsgrad des Operateurs	44

11. Literaturverzeichnis

1. AUO Studie: Blase - AB 25/02 - LEA. Available from: <http://www.auo-online.de>. Zitat 23.08.2012, 20:35 Uhr.
2. Al-Bazzaz PH: Stage of urinary bladder cancer at first presentation. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20:628-631.
3. Alvarez A and Lokeshwar VB: Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation. Curr Opin Urol 2007;17:341-346.
4. Alvarez Kindelan J et al.: The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. Actas Urol Esp 2007;31:978-988.
5. Amendola MA et al.: Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation. AJR Am J Roentgenol 1986;146:1179-1183.
6. Au JL et al.: Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:597-604.
7. Babjuk M et al.: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.
8. Babjuk M et al.: Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, in EAU Pocket Guidelines 2011. European Association of Urology. p. 7-17.
9. Baltaci S et al.: Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. Urol Int 2008;81:399-402.
10. Batzler WU et al., Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends. 2008, Robert Koch Institut. p. 12, 82-86.
11. Bellmunt J and Albiol S: Chemotherapy for metastatic or unresectable bladder cancer. Semin Oncol 2007;34:135-144.
12. Bohle A and Bock PR: Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682-687.
13. Bouchelouche K and Oehr P: Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. Curr Opin Oncol 2008;20:321-326.
14. Brauers A, Buettner R and Jakse G: Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001;165:808-810.

15. Brausi M et al.: Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-531.
16. Burger M et al.: Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol* 2007;52:142-147.
17. Buscarini M, Josephson DY and Stein JP: Lymphadenectomy in bladder cancer: a review. *Urol Int* 2007;79:191-199.
18. Caruso G et al.: Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:151-156.
19. Chade DC, Shariat SF and Dalbagni G: Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review. *Int Braz J Urol* 2009;35:640-651.
20. Chahal R et al.: A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43:246-257.
21. Cohan RH et al.: MDCT Urography: Exploring a new paradigm for imaging of bladder cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1501-1508.
22. Colombel M et al.: The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-939.
23. Colombel M and Picard A: Prevention of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy complications. *Prog Urol* 2008;18:105-110.
24. Dalbagni G: Is intravesical bacillus Calmette-Guerin better than mitomycin for intermediate-risk bladder cancer? *Eur Urol* 2009;56:257-8; discussion 258-9.
25. Davey P et al.: Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985;36:77-79.
26. de Braud F et al.: Bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:89-106.
27. Delgado Bolton RC et al.: Positron emission tomography (PET) and PET-CT in renal, bladder and prostate cancer: update. *Actas Urol Esp* 2009;33:11-23.

28. Di Stasi SM and Riedl C: Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2009;27:325-330.
29. Dietrich H and Dietrich B: Ludwig Rehn (1849-1930) - pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001;19:151-153.
30. Divrik RT et al.: The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;175:1641-1644.
31. Divrik RT et al.: Impact of Routine Second Transurethral Resection on the Long-Term Outcome of Patients with Newly Diagnosed pT1 Urothelial Carcinoma with Respect to Recurrence, Progression Rate, and Disease-Specific Survival: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2010;58:185-190.
32. Divrik T et al.: Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol* 2006;175:1258-1261.
33. Dorff TB et al.: Adjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial carcinoma: an overview of the USC experience. *World J Urol* 2009;27:39-44.
34. Dorp F et al.: Harnblasenkarzinom in Uroonkologie 2009. Rübben H, Editor. Springer Berlin Heidelberg. p. 395-476.
35. Dorp F: Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation des Harnblasenkarzinoms in Urinzytologie 2007. Rathert P and Roth S, Editors. Springer Berlin Heidelberg. p. 23-29.
36. Duchek M et al.: Bacillus Calmette-Guerin Is Superior to a Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2b in the Intravesical Treatment of Patients with Stage T1 Urinary Bladder Cancer. A Prospective, Randomized, Nordic Study. *Eur Urol* 2009;57:25-31.
37. Durek C, Rödel C and Jocham D: Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. *Der Onkologe* 2002;8:929-939.
38. El-Ghobashy S et al.: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19:121-126.
39. Engelhardt PF et al.: Die Wertigkeit der 2nd look transurethralen Elektresektion beim oberflächlichen Blasenkarzinom. *Akt Urol* 2001;32:173-177.

40. Friedrich MG et al.: Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:1123-1129.
41. Gallagher DJ and Milowsky MI: Bladder cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:205-215.
42. Garcia Castro M et al.: Usefulness of urine cytology for bladder carcinoma diagnosis: comparative study with biopsy. *Actas Urol Esp* 2008;32:904-907.
43. Gasser T: Neubildungen des Urogenitalsystems (Tumoren) in Basiswissen Urologie 2006. Gasser T, Editor. Springer Berlin Heidelberg. p. 89-93.
44. George L et al.: Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy. *Urology* 2004;64:488-493.
45. Grimm MO et al.: Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433-437.
46. Grossman HB et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
47. Gschwend JE: Bladder substitution. *Curr Opin Urol* 2003;13:477-482.
48. Gschwend JE, Dahm P and Fair WR: Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002;41:440-448.
49. Hagan MP et al.: RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:665-672.
50. Hartinger J et al.: Nachweis eines Residualtumors im Rahmen der TUR-B Nachresektion beim oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase (TCC) - Häufigkeit und Risiken. April 2011, Vortrag, Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie, Tübingen. Mai 2011, Poster, Gemeinsame Jahrestagung der Urologie, Dessau.
51. Hautmann R et al.: Urinary diversion. *Urology* 2007;69:17-49.
52. Hautmann R et al.: Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-314.

53. Huland H and Friedrich MG: Harnblasenkarzinom in Urologie 2006. Hautmann R and Huland H, Editors. Springer Berlin Heidelberg. p. 202-212.
54. Hegele A et al.: Cellular fibronectin in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Res 2003;30:363-366.
55. Hegele A and Hofmann R: Bildatlas Zystoskopie in Endoskopische Urologie 2009. Hofmann R, Editor. Springer Berlin Heidelberg. p. 37.
56. Hellenthal NJ et al.: The role of surveillance in the treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer after chemotherapy. BJU Int 2010;105:485-488.
57. Hellsten S et al.: Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. Eur Urol 1998;33:35-38.
58. Hendricksen K and Witjes JA: Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. Curr Opin Urol 2007;17:352-357.
59. Herr HW and Morales A: History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. J Urol 2008;179:53-56.
60. Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162:74-76.
61. Jakse G et al.: A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol 2004;45:539-546.
62. Jalon Monzon A et al.: Therapeutic effect of mitomycin C in the immediate postoperative in patients with low-risk non-muscle-invasive bladder tumours. Actas Urol Esp 2008;32:811-820.
63. Jensen JB, Ulhoi BP and Jensen KM: Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int 2010;106:199-205.
64. Kälble T: Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. Der Urologe 2001;40:447-450.
65. Karl A et al.: Diagnostik des Harnblasenkarzinoms. Der Urologe 2008;47:357-367.
66. Kaufman DS, Shipley WU and Feldman AS: Bladder cancer. Lancet 2009;374:239-249.

67. Kibel AS et al.: Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-4320.
68. Kirkali Z et al.: Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34.
69. Knüchel R and Lindemann-Docter K: Urinbasierte Tumordiagnostik des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe* 2009;48:598-608.
70. Köhrmann KU et al.: Der Wert der transurethralen Nachresektion beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. *Akt Urol* 1994;25:208-213.
71. Kresowik TP and Griffith TS: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *Immunotherapy* 2009;1:281-288.
72. Kulkarni JN and Bakshi GK: Staging of transitional cell carcinoma: Has anything changed? *Indian J Urol* 2008;24:68-71.
73. Lamm DL et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
74. Lamm DL: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am* 1992;19:565-572.
75. Lehmann J et al.: Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:42-47.
76. Lehmann J et al.: Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005;23:4963-4974.
77. Logothetis CJ et al.: A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8:1050-1055.
78. MacLennan GT, Kirkali Z and Cheng L: Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007;51:889-898.
79. Madeb R et al.: Long-term Outcome of Patients With a Negative Work-up for Asymptomatic Microhematuria. *Urology* 2010;75:20-25.
80. Malmstrom PU et al.: An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56.

81. May M et al.: Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2009;57:850-858.
82. Meindl T et al.: MDCT urography: experience with a bi-phasic excretory phase examination protocol. *European Radiology* 2007;17:2512-2518.
83. Miladi M et al.: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-245.
84. Millikan R et al.: Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19:4005-4013.
85. Nakamura K et al.: Utility of serial urinary cytology in the initial evaluation of the patient with microscopic hematuria. *West Afr J Med* 2010;29:384-387.
86. No_authors_listed: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet* 1999;354:533-540.
87. Ochi T et al.: Gemcitabine and cisplatin therapy in advanced or metastatic urothelial cancer: comparison of side effect with MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2006;97:777-781.
88. Ott OJ et al.: Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21:557-565.
89. Otto T and Rübber H: Prävention des Harnblasenkarzinoms. *Der Urologe* 2004;43:562-564.
90. Otto T and Rubben H: Treatment of metastases of urothelial carcinoma. Results of a prospective study of metastases surgery. *Urologe A* 2001;40:471-474.
91. Pagano F et al.: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45-50.
92. Pectasides D, Pectasides M and Economopoulos T: Systemic chemotherapy in locally advanced and/or metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2006;32:456-470.

93. Pectasides D, Pectasides M and Nikolaou M: Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol* 2005;48:60-68.
94. Powles T et al.: Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol* 2007;51:1511-1521.
95. Resel Folkersma LE et al.: Complications of endovesical treatment with BCG in a series of 200 patients. *Arch Esp Urol* 1999;52:957-965.
96. Retz M, Gschwend JE and Lehmann J: Systemic chemotherapy for bladder cancer: news in 2009. *Urologe A* 2009;48:655-662.
97. Richardson SD et al.: Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res* 2007;636:178-242.
98. Roberts JT et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine / cisplatin and methotrexate / vinblastine / doxorubicin / cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17:118-22.
99. Schips L et al.: Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology* 2002;59:220-223.
100. Schwaibold HE et al.: The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1199-1201.
101. Sheweita SA et al.: Effects of *Schistosoma haematobium* infection on drug-metabolizing enzymes in human bladder cancer tissues. *Cancer Lett* 2004;205:15-21.
102. Shirodkar SP and Lokeshwar VB: Potential new urinary markers in the early detection of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:488-493.
103. Sievert KD et al.: Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295-300.
104. Simon J et al.: Intravesikale Therapie beim nicht muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase. *Der Urologe* 2009;48:1263-1272.
105. Skinner DG et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145:459-467.
106. Solsona E et al.: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999;161:1120-1123.

107. Stein JP et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
108. Stenzl A et al.: The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2009;55:815-825.
109. Stenzl A et al.: EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008.
110. Sternberg CN et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403-407.
111. Sternberg CN et al.: Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007;69:62-79.
112. Stockle M et al.: Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52.
113. Stoehr B et al.: Increasing patient comfort by optimized postoperative administration of intravesical mitomycin C. *BJU Int* 2008;102:1556-1559.
114. Suttman H et al.: Gibt es eine Indikation für eine adjuvante oder neoadjuvante Systemtherapie beim Blasenkarzinom? *Der Urologe* 2007;46:1379-1384.
115. Sylvester RJ et al.: Long-Term Efficacy Results of EORTC Genito-Urinary Group Randomized Phase 3 Study 30911 Comparing Intravesical Instillations of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guerin, and Bacillus Calmette-Guerin plus Isoniazid in Patients with Intermediate- and High-Risk Stage Ta T1 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* 2009;57:766-773.
116. Sylvester RJ, Oosterlinck W and van der Meijden AP: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-2190.
117. Sylvester RJ et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-477.

118. Sylvester RJ, van der MA and Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
119. Tran E et al.: Bladder conservation treatment in the elderly population: results and prognostic factors of muscle-invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:333-337.
120. Trivedi D and Messing EM: Commentary: the role of cytologic analysis of voided urine in the work-up of asymptomatic microhematuria. *BMC Urol* 2009;9.
121. Unsal A et al.: The diagnostic efficiency of ultrasound guided imaging algorithm in evaluation of patients with hematuria. *Eur J Radiol* 2009;79:7-11.
122. Vaishampayan U: Systemic therapy of advanced urothelial cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:256-266.
123. Vale CL: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-206.
124. van der Meijden AP et al.: Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001;166:476-481.
125. van der Meijden AP et al.: EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005;48:363-371.
126. van der Meijden AP et al.: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;44:429-434.
127. van Rhijn BW et al.: Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56:430-42.
128. Vegt PD et al.: Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol* 1997;157:1246-1249.

129. Villanueva CM et al.: Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol* 2007;165:148-156.
130. Vogeli TA et al.: Prospective study of effectiveness. Reoperation (re-TUR) in superficial bladder carcinoma. *Urologe A* 2002;41:470-474.
131. von Knobloch R et al.: Serum DNA and urine DNA alterations of urinary transitional cell bladder carcinoma detected by fluorescent microsatellite analysis. *Int J Cancer* 2001;94:67-72.
132. Wirth M and Hakenberg O: *Urologie im Rahmen der onkologischen Chirurgie in Praxis der Viszeralchirurgie* 2006. Siewert JR, Rothmund M and Schumpelick V, Editors. Springer Berlin Heidelberg. p. 819-829.
133. Witjes JA and Hendricksen K: Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol* 2008;53:45-52.
134. Yafi FA and Kassouf W: Role of lymphadenectomy for invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3:206-210.
135. Zurkirchen MA et al.: Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004;72:99-102.

12. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

In Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bette, Bösner, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dietrich, Donner-Banzhoff, Eilers, Enke, Feuser, Frietsch, Fuchs-Winkelmann, Görg, Grundmann, Gress, Grzeschik, Hegele, Hertel, Heyse, Hofmann, Hoyer, Hundt, Kann, Kill, Klose, Knake, Kircher, Kolb-Niemann, Koolmann, König, Kühnert, Langer, Leonhardt, Leonhardt, Lill, Lohoff, Lüers, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Morin, Müller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Nachtigall, Neubauer, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Peterlein, Pfützner, Plant, Ramaswamy, Renz, Richter, Röhm, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schmidt, Schofer, Seitz, Seifart, Sekundo, Skwara, Steiniger, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

In Basel:

Bachmann, Delpont, Jakob, Schäfer

In Siegen:

Grübener, Schanz

13. Danksagung

Danken möchte ich allen Personen die auf die eine oder andere Art an der Entstehung dieser Dissertation mitgewirkt haben.

An erster Stelle möchte ich hier meinen Doktorvater Axel Hegele nennen, dem ich auch unabhängig von der Dissertation einige Erfolge zu verdanken habe und der mich immer wieder unterstützt und motiviert.

Auch bei Herrn Dr. Rainer Häussermann möchte ich mich herzlich für seine Beratung in der Anfangsphase meiner Arbeit und die hilfreichen Anregungen zur strukturellen Aufbereitung der Daten bedanken.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Hofmann und der gesamten Abteilung der Urologie des Universitätsklinikums Marburg danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt ebenfalls dem netten Personal des urologischen Archivs und des Zentralarchivs, welches mich unzählige Stunden, innerhalb und außerhalb der Öffnungszeiten, bei sich aufgenommen hat.

Schlussendlich möchte ich meiner Freundin und meiner Familie danken, welche mich gemeinsam stets erfolgreich motivierten das Manuskript zielstrebig und zeitnah zu bewältigen.